

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 964**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/EP2014/074886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14799474 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2911707**

54 Título: **Emulsiones o microemulsiones para su uso en resección endoscópica de la mucosa y/o la disección endoscópica de la submucosa**

30 Prioridad:

20.11.2013 IT MI20131924

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.02.2017

73 Titular/es:

**COSMO TECHNOLOGIES LTD (100.0%)
Riverside II Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**LONGO, LUIGI MARIA;
MORO, LUIGI;
FRIMONTI, ENRICO y
REPICI, ALESSANDRO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 602 964 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Emulsiones o microemulsiones para su uso en resección endoscópica de la mucosa y/o la disección endoscópica de la submucosa.

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión y el uso de la misma como auxiliar durante procedimientos endoscópicos en los que se inyecta un tejido diana para formar un cojín. Más en detalle, la invención se refiere a un método para realizar un procedimiento endoscópico, que comprende inyectar dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión en un tejido diana de un

10

paciente, con el fin de formar un cojín, cuyo cojín se somete después, opcionalmente, a un procedimiento endoscópico quirúrgico, tal como una resección.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La endoscopia es un procedimiento de diagnóstico y médico que permite examinar el interior de un órgano hueco o cavidad del cuerpo por medio de un instrumento llamado endoscopio, sin el empleo de cirugía invasiva. La endoscopia se utiliza comúnmente para fines de diagnóstico, no obstante, pueden realizarse intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas menores, no invasivas durante un procedimiento endoscópico. Típicamente, dichas intervenciones menores comprenden la cauterización de un vaso sangrante, la ampliación de un esófago estrecho,

20

la eliminación de pólipos, adenomas y tumores pequeños, la realización de biopsias o la extracción de un cuerpo extraño. La endoscopia se usa por especialistas para examinar, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, el oído, el tracto urinario, el sistema reproductivo femenino y, a través de pequeñas incisiones, cavidades corporales normalmente cerradas, tales como la cavidad abdominal o pélvica (laparoscopia), el interior de una articulación (artroscopia) y órganos del tórax (toracoscopia y mediastinoscopia). El endoscopio es un

25

instrumento tubular de fibra flexible o rígido normalmente óptico iluminado para visualizar el interior de un órgano o parte hueca (como la vejiga, el esófago, el estómago o el intestino) para fines de diagnóstico o terapéuticos, que típicamente tiene uno o más canales de trabajo para permitir el paso de instrumentos (tales como fórceps, electrobisturí, agujas de inyección endoscópica o tijeras) o para facilitar la eliminación de las muestras biópticas.

30

Incluye una lámpara adecuada y un dispositivo de formación imágenes en su porción distal, y puede insertarse a través de aberturas naturales del cuerpo, tales como la boca, el ano, el oído, la nariz o a través de pequeñas incisiones quirúrgicas. Dada la amplia diversidad de órganos o cavidades corporales que pueden examinarse por medio de procedimientos endoscópicos, existen varios tipos de endoscopios, tales como, por ejemplo, el laringoscopia, toracoscopia, angioscopia, colonoscopia, enteroscopia, sigmoidoscopia, rectoscopia, proctoscopia, anoscopia, artroscopia, rinoscopia, laparoscopia, histeroscopia, encefaloscopia, nefroscopia, esofagoscopia, broncoscopia, gastroscopia, amnioscopia, cistoscopia.

35

En particular, los procedimientos endoscópicos se aplican ampliamente en el tracto gastrointestinal, tanto para fines de diagnóstico como para pequeñas intervenciones. Con el progreso de los avances de la tecnología de formación imágenes, se pueden utilizar procedimientos endoscópicos para examinar con precisión la mucosa que recubre las

40

cavidades gastrointestinales, y para detectar lesiones patológicas pequeñas y grandes, tales como tejido inflamatorio, pólipos, pseudo-pólipos, lesiones serradas, adenomas, ulceraciones, displasias, formaciones pre-neoplásicas y neoplásicas, tumores y similares. Además, los procedimientos endoscópicos en el tracto gastrointestinal permiten al médico realizar intervenciones menores, quirúrgicas o no quirúrgicas, que comprenden, por ejemplo, biopsias y la eliminación de lesiones patológicas (pólipos, adenomas, displasias, displasia de Barrett,

45

formaciones preneoplásicas y neoplásicas, tumores). Las intervenciones quirúrgicas incluyen dos procedimientos de resección endoscópica de uso común en la endoscopia digestiva para retirar lesiones patológicas: la resección endoscópica de la mucosa (EMR) y la disección endoscópica de la submucosa (ESD). Estas dos técnicas han proporcionado nuevas alternativas para el tratamiento mínimamente invasivo de pólipos gastrointestinales, adenomas, displasias, displasia de Barrett y cánceres en etapa temprana que implican un riesgo mínimo de

50

metástasis en nódulos linfáticos. La EMR es una técnica endoscópica desarrollada para la eliminación de neoplasias sésiles o planas confinadas en las capas superficiales (mucosa y submucosa) del tracto gastrointestinal. LA EMR se utiliza típicamente para la eliminación de lesiones menores de 2 cm o eliminación gradual de las lesiones más grandes. La EMR también juega un papel importante en la evaluación de muestras resecaadas para la estadificación patológica precisa. En contraste con la polipectomía, la EMR implica la elevación de una lesión de la capa muscular

55

mediante la inyección de un agente líquido, solución salina comúnmente normal (NS), en la capa submucosa. La EMR es también útil para la obtención de muestras para la estadificación histopatológica precisa para determinar el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos. La EMR facilita la eliminación completa de la mucosa afectada extirpando a través de la porción media o más profunda de la submucosa de la pared intestinal. Se han descrito diversas técnicas de EMR y se usan comúnmente cuatro métodos que implican la resección de asa: (1) el método de

inyección y corte; (2) el método de inyección, elevación y corte; (3) EMR asistida por capuchón (EMRC); y (4) EMR con ligadura (EMRL). La técnica de inyección y corte, también conocida como polipectomía de inyección submucosa, ha llegado a ser ampliamente utilizado en los últimos años debido a su simplicidad. La mucosa enferma se eleva de la capa muscular creando un cojín de fluido submucoso, se captura, se estrangula usando un asa electroquirúrgico, y después se reseca. Sin embargo, la inyección en la capa submucosa delgada es un proceso delicado, la solución inyectada tiende a disiparse rápidamente, las lesiones planas y deprimidas son difíciles de capturar con el asa en comparación con lesiones protuberantes, y las grandes o mal situadas lesiones pueden ser difíciles de retirar (Uraoka y col., Drug Design, Development and Therapy 2008: 2 131-138). La EMR asistida por inyección se usa con frecuencia para pólipos del colon planos y grandes.

10

La disección endoscópica de la submucosa (ESD), un procedimiento de resección endoscópica relativamente nuevo, fue desarrollada específicamente para la eliminación de lesiones más grandes. Las lesiones se diseccionan directamente a lo largo de la capa submucosa utilizando un bisturí eléctrico, lo que da como resultado una resección en bloque de las lesiones, incluso de gran tamaño. Se ha pronosticado que la ESD reemplazará a la cirugía convencional en el tratamiento de ciertos estadios cancerosos, pero ya que tiene una mayor tasa de perforación y de complicaciones hemorrágicas que la EMR convencional, se requiere un mayor grado de habilidad y experiencia endoscópica que para la EMR. Previamente se habían desarrollado diversas soluciones de inyección submucosa y demostrado ser satisfactorias para su uso durante la EMR, pero la introducción del procedimiento de la ESD más largo requiere una solución más duradera para ayudar a la identificación de la línea de corte durante la disección de la capa submucosa (Uraoka y col., Drug Design, Development and Therapy 2008: 2 131-138).

El uso de inyección submucosa es esencial para el éxito de la EMR, ya que la inyección de líquido en los cojines submucosos facilita el aislamiento del tejido que se va a eliminar antes de la captura de la lesión diana con un asa, reduciendo así la lesión térmica y el riesgo de perforación y hemorragia facilitando al tiempo una resección en bloque. La inyección submucosa se considera que desempeña un papel importante en el procedimiento de EMR, y la solución de inyección submucosa "ideal" debería ser tanto de larga duración en cuanto a la duración del cojín como capaz de producir una forma semiesférica para facilitar la colocación del asa. Además, proporcionar una elevación submucosa suficientemente alta es importante para un corte de la submucosa seguro durante el procedimiento de ESD (Uraoka y col., Drug Design, Development and Therapy 2008: 2 131-138).

30

La solución ideal para la EMR asistida por inyección debe ser segura, económica, no tóxica, fácilmente disponible, fácil de inyectar y especialmente debe ser capaz de proporcionar un cojín submucoso alto, de larga duración. También deben requerirse características de cicatrización de heridas para facilitar el cierre de la herida creada por la eliminación de la mucosa reseca, así como la presencia de un agente colorante (tal como un colorante) para permitir una mejora para distinguir más fácilmente la profundidad de la mucosa muscular, evitando demasiada perforación durante la ESD.

Se ha utilizado comúnmente para este fin solución salina normal (NS), pero es difícil producir el cojín de fluido submucoso adecuado y mantener la altura deseada, en particular para las lesiones elevadas planas, debido a la rápida dispersión de la solución a través de las capas de la mucosa y la absorción de la NS en el tejido circundante (Uraoka y col., Drug Design, Development and Therapy 2008: 2 131-138). Por esta razón, en los procedimientos de larga duración y en la eliminación de lesiones de gran tamaño, tales como los grandes pólipos planos, se requieren varias inyecciones de la solución en la capa submucosa, con la consiguiente complicación operativa para el personal de la unidad endoscópica.

45

Con el fin de subsanar la desaparición rápida del cojín, que representa un problema típico encontrado con NS, durante la última década se han descrito varios tipos de soluciones y se han probado para el uso en EMR asistida por solución. Cada tipo de solución tiene sus ventajas y desventajas. Por ejemplo, se han indicado las soluciones de ácido hialurónico (HA) como los mejores agentes para inyecciones submucosas. Las soluciones de HA proporcionan cojines de fluido de larga duración y permiten altas resecciones en bloque exitosas y bajas tasas de complicaciones de perforación. Además, el HA es seguro, biocompatible y no tóxico, ya que es un componente fisiológico de la matriz extracelular. La principal desventaja del HA es su alto coste, lo que le convierte en bastante inaccesible para la mayor parte de las unidades endoscópicas. Se han probado y descrito otras soluciones, por ejemplo dextrosa hipertónica e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), que se ha indicado, sin embargo, que causan daños en los tejidos e inflamación. Otra solución de inyección recientemente investigada es una solución de mezcla de fibrinógeno (FM), que tiene una viscosidad alta y produce una elevación de larga duración de la submucosa, reduciendo así el número de inyecciones por lesión y acortando los tiempos de procedimiento; además, el FM es económico. La principal desventaja del FM es el posible riesgo de transmisión de virus: dado que el FM se obtiene por el fraccionamiento de las proteínas de coagulación en el suero humano, es posible la contaminación con hepatitis u otros virus. Como se

50

55

ha ilustrado anteriormente, aún no se ha desarrollado una solución ideal para la EMR y la ESD, y están todavía en curso muchas investigaciones en este campo.

Idealmente, las soluciones viscosas, tales como soluciones de HA o soluciones de HPMC, pueden cumplir con los requisitos de los procedimientos de resección endoscópica, ya que podrán proporcionar un cojín alto y de larga duración debido a la baja tendencia del agua coordinada por estos polímeros a difundirse y expandirse en los tejidos que rodean la lesión. Sin embargo, el uso de soluciones viscosas, tales como soluciones de HA o soluciones de HPMC, plantea algunos retos en el procedimiento, debido a la dificultad para obtener una solución viscosa que fluya a través de los dispositivos de inyección. De hecho, en los procedimientos de EMR y ESD gastrointestinales, las inyecciones de las soluciones que forman cojines se realizan utilizando agujas de inyección endoscópicas. Como se conoce en la técnica, las agujas de inyección endoscópicas son dispositivos que pueden tener un largo de hasta aproximadamente 230 cm y que incluyen un catéter relativamente largo dentro del cual se dispone de forma deslizante un tubo de inyección interno que tiene una aguja de inyección distal. Un mango de accionamiento proximal está acoplado al catéter y el tubo de inyección para mover uno con respecto al otro cuando sea necesario. El acceso de fluido al tubo de inyección típicamente se proporciona a través de un conector luer en el mango. Los dispositivos de aguja de inyección endoscópica se administran típicamente en el sitio de inyección a través del canal de trabajo del endoscopio. Con el fin de proteger el lumen del canal de trabajo del endoscopio contra los daños, el mango del dispositivo de la aguja de infusión se manipula para retener la aguja de inyección distal en el lumen del catéter antes de insertar el dispositivo en el endoscopio. Esto es importante para impedir la exposición de la punta afilada de la aguja de inyección según el dispositivo se desplaza a través del lumen del endoscopio. Cuando el extremo distal del dispositivo de aguja de inyección endoscópica se sitúa en el sitio de inyección, su mango se manipula de nuevo para desplazar la aguja de inyección distalmente fuera del lumen del catéter. Al avanzar a la posición más distal, la porción expuesta de la aguja de inyección tiene aproximadamente 4-6 mm de longitud. Después de haber perforado el sitio de inyección, la solución, normalmente contenida en una jeringa de 5 ml a 10 ml dotada de un conector luer-lock conectado al mango de la aguja de inyección, se administra a través del tubo de inyección y la aguja en el sitio de inyección.

La aguja de inyección y otros accesorios comúnmente usados durante los procedimientos endoscópicos, tales como asas para polipectomía, dispositivos de recorte, pinzas de biopsia y similares, se pasan a través de uno o más canales del endoscopio específicos, normalmente denominados canales de trabajo o de canales de operación. Dependiendo del tipo de endoscopio utilizado en la endoscopia GI (por ejemplo gastroscopio, enteroscopio, colonoscopio, duodenoscopio, sigmoidoscopio y similar), el diámetro interior de los canales de trabajo puede variar considerablemente. Sin embargo, los endoscopios más comunes utilizados en la endoscopia GI tienen canales de trabajo con un diámetro interior en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm. En general, los fabricantes de accesorios endoscópicos producen accesorios que tienen diámetros exteriores que permiten que encajen en todos los canales de trabajo. En particular, con respecto a las agujas de inyección endoscópicas, el diámetro exterior del catéter varía de 1,9 mm a 2,3 mm; por lo tanto, teniendo en cuenta que el tubo de inyección interno está contenido en el catéter externo, su diámetro interno es normalmente 1 mm o menos. Tal diámetro pequeño del tubo de inyección causa una alta resistencia dinámica con respecto al flujo de la solución; esto es más válido e importante cuando se usa una solución viscosa. Por esta razón, las soluciones viscosas utilizadas para las EMR y las ESD a menudo necesitan ser diluidas antes de su uso para hacer que las soluciones sean capaces de fluir a través de la aguja de inyección, con una pérdida de sus características de proporcionar un cojín alto y de larga duración. El documento WO2011/103245 A1 describe un kit y un método para la administración de una solución inyectable a un sitio de tratamiento de tejido, para su uso en la ESD. Dicho kit incluye un alojamiento que tiene una cámara, una porción proximal y una porción distal. Se proporciona una solución inyectable que tiene una viscosidad mayor de aproximadamente 10000 cP en la cámara. El kit también incluye un émbolo que puede situarse móvil dentro de la porción proximal de la cámara, el émbolo proporciona un sello en la porción final proximal. También se proporciona un manómetro con el kit. Un mango está conectado al alojamiento y un elemento de avance del émbolo que tiene un mango de émbolo está conectado al mismo. El elemento de avance del émbolo se proporciona por separado del alojamiento e incluye una porción distal configurada para conectar operativamente con la porción proximal del alojamiento. El kit también incluye un eje interno proporcionado separado del alojamiento y que tiene una porción final proximal configurada para conectar operativamente con la porción distal del alojamiento para recibir la solución inyectable allí a través y un extremo distal configurado para la inserción en el sitio de tratamiento de tejido. Como un experto en la técnica reconocerá, un dispositivo de este tipo permite al médico aplicar una presión mucho más alta que con una jeringa normal, permitiendo de esta manera que la solución altamente viscosa, que tiene una viscosidad de 10000 cP o más, fluya en el tubo de inyección. Además, el documento WO2011/103245 A1 describe describe que los materiales adecuados para su inclusión en la solución inyectable incluyen metilcelulosas, tales como carboximetil celulosa (CMC) e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), proteínas de matriz extracelular, elastina, colágeno, gelatina, fibrina, agarosa y alginato o mezclas de los mismos. Sin embargo, el

uso de tal dispositivo de generación de "alta presión" durante el examen endoscópico es conocido por no ser favorablemente aceptado por los expertos del campo, dado que es engorroso, se requiere trabajo adicional para ponerlo en su lugar, es difícil de manipular, por lo tanto, representa una complicación de los procedimientos de EMR y ESD.

5 Se describe otro intento de superar estos problemas en el documento WO2009/070793 A1, que describdescribe el uso de polímeros termosensibles inversos purificados en EMR. Como se conoce en la técnica, los polímeros termosensibles inversos son polímeros que, tras la disolución en disolventes (tal como agua) a una concentración por encima de la concentración micelar crítica (CMC), tienen tendencia a formar micelas. A concentraciones
10 mayores que la concentración de gelificación crítica (CGC), estas micelas pueden ordenarse en una estructura reticular; el resultado es una solución que muestra características inversas de viscosidad, lo que significa que dicha solución muestra un aumento de su viscosidad con la temperatura. Finalmente, cuando la temperatura se eleva por encima de la temperatura de gelificación crítica (CGT), se forma un gel. La gelificación se debe al entrelazamiento físico y el empaquetamiento de las estructuras micelares, y es reversible, por lo tanto, el gel recupera una forma
15 líquida cuando la temperatura se reduce por debajo de la temperatura de la gelificación crítica. Se conocen en la técnica polímeros de este tipo, y comprenden, por ejemplo, poloxámeros (comercializados por BASF con el nombre comercial de Kolliphor™) y poloxaminas (comercializadas por BASF con el nombre comercial de Tetronic™). Las soluciones acuosas de estos polímeros a concentraciones por encima de CGC pueden ser líquidas a temperatura ambiente y pueden formar un gel una vez se calientan a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a
20 37 °C). El documento WO2009/070793 A1 describdescribe el uso de una composición que comprende un polímero termosensible inverso purificado en un procedimiento endoscópico para la resección gastrointestinal de la mucosa. Dicha composición, denominada LeGoo-endo™, es una solución acuosa de poloxámero 237 purificado; se describdescribe que la rápida transición reversible de líquido a gel conseguida como resultado de su naturaleza purificada permite que LeGoo-endo™ sea líquido a temperatura ambiente y se convierta en un gel únicamente
25 según sale del catéter en el sitio de EMR, una vez calentada a la temperatura corporal. El documento WO2009/070793 A1 indica que, para obtener dicha transición de líquido a gel rápida, fue necesario el uso de un poloxámero purificado, y que dicho poloxámero purificado se obtuvo mediante un proceso de purificación con el objetivo de obtener un polímero purificado caracterizado por una polidispersidad inferior del peso molecular. Además, el documento WO2009/070793 A1 describdescribe que fue necesario desarrollar un método de inyección
30 a través de un catéter en el intestino o el estómago de una solución de polímero termosensible inverso purificado que pase a un gel a la temperatura corporal. Entre los retos a superar estaba el hecho de que, dado que el catéter alcanza rápidamente la temperatura corporal mientras que reside en el interior del cuerpo, el polímero termosensible inverso purificado puede gelificarse en el interior del catéter antes de alcanzar el sitio deseado para la EMR. El documento WO2009/070793 A1 describe que los problemas de administración se resolvieron con un sistema que comprendía un catéter de aguja de alta presión conectado a una jeringa cargada con soluciones de polímero
35 termosensible inverso purificado, donde dicho catéter de aguja de alta presión estaba contenido dentro de un dispositivo de administración (por ejemplo, una bomba de jeringa) que generó presión en el émbolo de la jeringa a través de un mecanismo manual (por ejemplo, tornillo), eléctrico, o de gas presurizado. De hecho, en el ejemplo *in vivo*, el documento WO 2009/070793 A describe que se realizaron cinco EMR en el colon de 2 cerdos con LeGoo-endo™ usando una aguja de escleroterapia de 23 gauge con una jeringa de 5 ml y una pistola dilatadora de globo; LeGoo-endo™ se mantuvo en hielo durante la intervención. Las agujas que contenían solución salina también se
40 mantuvieron en hielo para enfriar el catéter inmediatamente antes de las inyecciones de poloxámero. Como reconocerá un experto en la técnica, el procedimiento de operación descrito por el documento WO2009/070793 A1 es bastante complejo, por las siguientes razones; requiere que la solución de polímero termosensible inverso purificado se mantiene en hielo durante la intervención; requiere el uso de un catéter de aguja de alta presión particular; requiere que, inmediatamente antes de la inyección de la solución de polímero termosensible inverso purificado, el catéter se enfría por medio de inyecciones de solución salina normal fría en el hielo; se requiere un dispositivo de administración (por ejemplo, una bomba de jeringa) que genera presión en el émbolo de la jeringa para administrar la solución de polímero termosensible inverso purificado. El documento US 7'909'809 indica un
50 método para realizar un procedimiento endoscópico de intervención en el tracto gastrointestinal tal como polipectomía, resección endoscópica de la mucosa (EMR) y disección endoscópica de la submucosa (ESD), comprendiendo dicho método la administración a un ser humano de material en volumen o de acolchado que tiene las características de transición de fase de un estado de baja viscosidad (por ejemplo, fase líquida) a un estado de alta viscosidad (por ejemplo, fase de gel) en respuesta a una temperatura predeterminada (por ejemplo, temperatura
55 corporal).

Como se ha explicado anteriormente, todavía no se ha desarrollado una composición ideal para la resección endoscópica de la mucosa (EMR) y la disección endoscópica de la submucosa (ESD). Como se ha indicado anteriormente, se conocen en la técnica composiciones en forma de solución que contienen, por ejemplo, HA (ácido

hialurónico): las soluciones de HA (ácido hialurónico) son viscosas y capaces de proporcionar cojines submucosos de larga duración; Además, son seguras y no tóxicas. Sin embargo, se sabe que son muy costosas.

Los derivados de celulosa, tales como HPMC y CMC, son económicos y sus soluciones son capaces de proporcionar cojines submucosos de larga duración; sin embargo, debido a su viscosidad, se requiere un dispositivo particular tal como una bomba de jeringa para hacerlos fluir en la aguja de inyección, por lo tanto, se sabe que son difíciles e incómodos de inyectar.

Los polímeros termosensibles inversos, tales como los poloxámeros y las poloxaminas, son económicos y sus soluciones, en vista de su capacidad de gelatinizar a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C), son capaces de proporcionar cojines submucosos de larga duración; sin embargo, se sabe que en la técnica, para obtener la gelificación de la solución a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C), dichos polímeros necesitan contenerse en la solución a una concentración igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), que es la concentración a la que la transición de fase de solución a gel se produce tras el calentamiento a o por encima de la temperatura de gelificación crítica (CGT). Por consiguiente, dichos polímeros están normalmente contenidos en las soluciones conocidas en una cantidad igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC). Sin embargo, concentraciones similares de estos polímeros pueden causar varias desventajas, tal como la gelificación de la solución de los mismos en el interior de la aguja de inyección. Se realiza un procedimiento complejo para evitar que la solución se gelifique en el interior de la aguja de inyección, concretamente manteniendo la composición en hielo, enfriando la aguja de inyección con NS fría (solución salina normal) y después usando una bomba de jeringa para administrarlas, con evidentes desventajas para el endoscopista.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una composición para su uso en un procedimiento endoscópico (particularmente una EMR y una ESD) capaz de ser seguro, económico, no tóxico, fácilmente disponible, fácil de inyectar y al mismo tiempo, capaz de proporcionar un cojín submucoso alto y de larga duración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1: El primer cojín generado por la inyección de la composición de acuerdo con el ejemplo 1 en la capa submucosa de un estómago porcino *ex vivo*.
 Figura 2: El segundo cojín generado por la segunda inyección de la composición de acuerdo con el ejemplo 1 en la capa submucosa de un estómago porcino *ex vivo*.
 Figura 3: El primer cojín de la figura 1 después del corte inmediatamente después de la inyección, un producto viscoso con una buena consistencia es visible en la capa submucosa.
 Figura 4: Un espécimen de la mucosa del primer cojín de la figura 1 después de la resección, donde es visible que el producto formado por la composición inyectada permanece unido a la pieza extirpada.
 Figura 5: El segundo cojín de la figura 2 después de 15 minutos de la inyección.
 Figura 6: El segundo cojín de la figura 2 después del corte, un producto viscoso con una buena consistencia similar al de la figura 3 es visible en la capa submucosa.
 Figura 7: Un espécimen de la mucosa del segundo cojín de la figura 2 después de la resección, donde es visible que el producto formado por la composición inyectada permanece unido a la pieza extirpada.
 Figura 8: El gráfico muestra la distribución del tamaño de gota de la microemulsión por intensidad, medida en la composición del ejemplo 15 después de la etapa a) del proceso de fabricación (véanse también el ejemplo 9 y la Tabla A del ejemplo 17).
 Figura 9: El gráfico muestra la distribución del tamaño de gota de la microemulsión por intensidad, medida en la composición del ejemplo 15 después de la etapa d) del proceso de fabricación (véanse también el ejemplo 9 y la Tabla B del ejemplo 17).
 Figura 10: Gráfico de superposición que muestra la comparación entre la distribución del tamaño de gota de la microemulsión por intensidad después de la etapa a) y después de la etapa d) del proceso de fabricación, medida en la composición del ejemplo 15 (véanse también el ejemplo 9 y la Tabla C del ejemplo 17).
 Figura 11: El gráfico muestra la distribución del tamaño de gota de la microemulsión por intensidad (tres réplicas en la misma muestra), medida en la composición del ejemplo 15 después de la etapa e) del proceso de fabricación (véanse también el ejemplo 9 y la Tabla D del ejemplo 17).
 Figura 12: Altura del cojín submucoso formado tras la inyección de un volumen adecuado de la composición del ejemplo 11, en el momento 0 y después de 60 minutos.
 Figura 13: La imagen muestra una endoscopia en un estómago de cerdo miniatura (prueba *in vivo* en el cerdo miniatura del ejemplo 21), y en particular la aguja de inyección endoscópica, contenida en el canal de trabajo del endoscopio, que inyecta la composición del ejemplo 5 en la capa submucosa.

Figura 14: La imagen muestra una endoscopia en un estómago de cerdo miniatura (prueba *in vivo* en el cerdo miniatura del ejemplo 21), y en particular el cojín submucoso al final de la administración. La zona de intervención tiene un color contrastante del azul comparado con la zona circundante.

Figura 15: La imagen muestra una endoscopia en el estómago de cerdo miniatura (prueba *in vivo* en el cerdo miniatura del ejemplo 21) después de 24 horas de la administración de la composición del ejemplo 5. En la zona donde se inyectó la composición, el cojín submucoso ya no es visible. La mucosa gástrica no mostró ningún cambio macroscópico bruto debido a la administración de la composición.

Figura 16: El gráfico muestra la viscosidad reológica frente a la temperatura.

10 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención descrita en el presente documento proporciona una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, que está en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C *in vitro*, que comprende:

15 a) una fase acuosa; b) una fase oleosa; c) al menos un tensioactivo no iónico; d) al menos un poloxámero en una cantidad entre el 5 % y el 12 % en peso, con respecto al peso de la composición; e) opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable; f) al menos un tinte seleccionado entre una solución de Lugol, azul de metileno, azul de toluidina, cristal violeta, carmín de índigo, rojo congo y rojo fenol. La composición farmacéutica sirve para su uso en procedimientos endoscópicos preferiblemente procedimientos endoscópicos gastrointestinales.

20 Preferiblemente, dicho procedimiento endoscópico comprende la administración de dicha composición farmacéutica a un ser humano.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 La invención descrita en el presente documento proporciona una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con las reivindicaciones, donde dicha composición farmacéutica comprende al menos un polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC) y donde dicha composición farmacéutica permanece en fase líquida hasta una temperatura de
30 aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio y el uso de la misma en procedimientos endoscópicos. Preferiblemente, dichos procedimientos endoscópicos son procedimientos endoscópicos gastrointestinales. Más preferiblemente, dichos procedimientos endoscópicos gastrointestinales se realizan en el esófago, el estómago y/o el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), en el ciego, en el colon, en el colon sigmoide y/o en el recto.

35 La invención descrita en el presente documento proporciona una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión para su uso en procedimientos endoscópicos, donde dicha composición farmacéutica comprende al menos un polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC) y donde dicha composición farmacéutica permanece en fase líquida hasta una temperatura de
40 aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio.

La composición descrita en el presente documento sirve para su uso en un método para realizar un procedimiento endoscópico, comprendiendo dicho método la administración de una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión a un ser humano, donde dicha composición farmacéutica comprende al menos un
45 polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC) y donde dicha composición farmacéutica permanece en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio.

De acuerdo con la invención, dicho procedimiento endoscópico es preferiblemente una resección endoscópica realizada durante una endoscopia gastrointestinal, más preferiblemente una polipectomía, una resección
50 endoscópica de la mucosa (EMR) y/o una disección endoscópica de la submucosa (ESD).

De acuerdo con la invención, dicha endoscopia gastrointestinal se realiza preferiblemente en el esófago, el estómago y/o el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), en el ciego, en el colon, en el colon sigmoide y/o en el
55 recto.

Además, la invención descrita en el presente documento proporciona un kit para su uso en un procedimiento endoscópico, comprendiendo dicho kit una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, una aguja de inyección endoscópica, una jeringa e instrucciones de uso de la misma, donde dicha composición

farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión comprende al menos un polímero termosensible inverso y donde dicho procedimiento endoscópico es preferiblemente una resección endoscópica de la mucosa realizada durante una endoscopia gastrointestinal, más preferiblemente una polipectomía, una resección endoscópica de la mucosa (EMR) y/o una disección endoscópica de la submucosa (ESD).

5

Más en detalle, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión se inyecta en un tejido diana con el fin de formar un cojín, que después puede someterse opcionalmente a un procedimiento endoscópico quirúrgico, tal como un procedimiento de resección.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores han estado trabajando para descubrir composiciones farmacéuticas innovadoras para su uso en procedimientos endoscópicos, preferiblemente una polipectomía, una resección endoscópica de la mucosa (EMR) y/o una resección endoscópica de la mucosa (ESD) que incorporan las características solicitadas por los médicos

15

Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones que comprenden al menos un polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC) y permanecen en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio, muestran la capacidad de formar un alto cojín submucoso de larga duración que por su parte es seguro, económico, no tóxico y fácil de inyectar. Por lo tanto, es evidente la consecuente mejora dada por estas composiciones en procedimientos endoscópicos, particularmente en la resección endoscópica durante una endoscopia gastrointestinal.

20

25

El alto cojín submucoso de larga duración se ha observado sorprendentemente por los inventores una vez que la composición en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento se ha inyectado en la capa submucosa de un estómago porcino *ex vivo*, que constituye un modelo bien conocido de la mucosa gastrointestinal humana (Soo Hoon Eun y col. "Effectiveness of Sodium Alginate as a Submucosal Injection Material for Endoscopic Mucosal Resection en Animal", Gut and Liver, Vol. 1, n.º 1, junio 2007, págs. 27-32).

30

Como se conoce en la técnica, los polímeros termosensibles inversos son polímeros que, tras la disolución en agua a una concentración por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), proporcionan soluciones que muestran características inversas de viscosidad, lo que significa que dichas soluciones muestran un aumento de su viscosidad con la temperatura. En particular, las soluciones acuosas de dichos polímeros forman geles por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), cuando la temperatura se eleva por encima de la temperatura de gelificación crítica (CGT). La gelificación se debe al entrelazamiento físico y el empaquetamiento de las estructuras micelares, y es reversible, por lo tanto, el gel regresa a una forma líquida cuando la temperatura se reduce por debajo de la temperatura de la gelificación crítica. Los polímeros de este tipo se conocen bien en la técnica, y comprenden, poloxámeros (comercializados por BASF con el nombre comercial de Kofliphor™) y poloxaminas (comercializadas por BASF con el nombre comercial de Tetronic™). Como se conoce en la técnica, cada tipo de poloxámero tiene una concentración de gelificación crítica característica (CGC); entre los poloxámeros, el poloxámero 407 tiene la menor CGC. Como se indica en Evren Algin Yapar y col., Tropical Journal of Pharmaceutical Research octubre 2012; 11 (5): 855-866, con el fin de conseguir geles relativamente estables, estas aplicaciones requieren concentraciones poliméricas de normalmente igual a o por encima del 15 % en peso, con respecto al peso de la solución. Además, J. J. Escobar-Chavez y col., Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 9(3): 339-358, (2006) indican que el poloxámero 407 es de particular interés ya que las soluciones concentradas (>20 % p/p) del copolímero se transforman de soluciones transparentes de baja viscosidad a geles sólidos en calentamiento a la temperatura corporal. Como ya se ha mencionado, las soluciones acuosas de dichos polímeros forman geles por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), cuando la temperatura se eleva por encima de la temperatura de gelificación crítica (CGT). La temperatura de gelificación crítica (CGT) puede modularse variando la concentración del polímero termosensible inverso, lo que significa que cuanto mayor es la concentración de dicho polímero, menor es la temperatura de gelificación crítica (CGT). Como se conoce en la técnica, la capacidad de formación de gel de las soluciones de polímeros termosensibles inversos requiere que la concentración de dichos polímeros en dichas soluciones sea igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC): si dichos polímeros están contenidos en una cantidad por debajo de la CGC, las soluciones no cambian de una fase líquida a una fase en gel en respuesta a la elevación de la temperatura. En el momento en el que se hizo la invención, se creía en la técnica que la capacidad para formar un gel tras el calentamiento a la

55

temperatura corporal (es decir aproximadamente 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio características de las soluciones acuosas que contienen algunos tipos de polímeros termosensibles inversos en una cantidad igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), era una característica esencial para asegurar la formación de un cojín submucoso de larga duración una vez que dichas soluciones se inyectaron en la capa submucosa del tracto gastrointestinal. De hecho, se creía que dichas soluciones eran capaces de formar un cojín submucoso de larga duración tras la inyección en la capa submucosa del tracto gastrointestinal debido a la transición a una fase en gel, en respuesta a la elevación en la temperatura (es decir, la temperatura corporal). Por lo tanto, se creía en la técnica que la capacidad de las soluciones acuosas que contenían un polímero termosensible inverso en una cantidad igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC) para formar un cojín submucoso de larga duración tras la inyección en la capa submucosa del tracto gastrointestinal se unió a su capacidad de gelificación tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio. En otras palabras, se pensó que, con el fin de garantizar la formación de un cojín de larga duración en la capa submucosa del tracto gastrointestinal, dichas soluciones tenían que contener un polímero termosensible inverso a una concentración igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica (CGC), ya que únicamente en este caso, dichas soluciones habrían sido capaces de cambiar de una fase líquida a una fase en gel en respuesta a la elevación de la temperatura (por ejemplo, la temperatura corporal).

Ahora, se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, que no tienen la capacidad de formar un gel (es decir permanecen en una fase líquida) hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio, preferiblemente tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C), son sorprendentemente capaces de formar un alto cojín submucoso de larga duración una vez inyectados en la capa submucosa de un estómago porcino (*ex vivo*). En particular, en una prueba de comparación que prevé la inyección de diferentes composiciones en la capa submucosa de un estómago porcino mantenidas a una temperatura de aproximadamente 37 °C, se descubrió sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, no obstante incapaces de gelificarse tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir aproximadamente a 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio, eran sorprendentemente capaces de formar un alto cojín de larga duración en la capa submucosa por encima (estómago porcino *ex vivo*) similar en altura, forma y duración a las formadas por soluciones convencionales, es decir que comprenden un polímero termosensible inverso a una concentración por encima de la concentración de gelificación crítica que eran capaces de gelificarse tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir aproximadamente a 37 °C) en condiciones de laboratorio.

Por lo tanto, se descubrió sorprendentemente que la ausencia de propiedades gelificantes, observada en condiciones de prueba de laboratorio para las composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, no estaba relacionada con la capacidad para formar un cojín submucoso de dichas composiciones farmacéuticas observadas en el estómago porcino (*ex vivo*). Como reconocerá un experto en la técnica, dichos resultados eran inesperados y no evidentes, así como de ventaja significativa en los procedimientos endoscópicos. En la técnica conocida, se enseñó de hecho que la capacidad de formación de gel de las soluciones de polímeros termosensibles inversos tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C), en condiciones de laboratorio, estaba relacionada con la capacidad de formación de gel de dichas soluciones en modelos *ex vivo* o *in vivo* de procedimientos de resección de la mucosa gastrointestinal. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que las composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento tienen la capacidad de formar un cojín submucoso en modelos *ex vivo* y/o *in vivo* de procedimientos de resección de la mucosa gastrointestinal, no obstante la concentración de polímero termosensible inverso está contenida en dichas composiciones farmacéuticas en una cantidad por encima de su concentración de gelificación crítica (CGC) y, en consecuencia, dichas composiciones farmacéuticas son incapaces de gelificarse hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C, especialmente tras el calentamiento a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C), en condiciones de prueba de laboratorio.

La invención descrita en el presente documento proporciona una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, donde dicha composición farmacéutica comprende al menos un polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC) y donde dicha composición farmacéutica permanece en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio y el uso de la misma en procedimientos endoscópicos.

La invención descrita en el presente documento proporciona una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión para su uso en un procedimiento endoscópico, donde dicha composición comprende al menos un

polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC), y donde dicha composición permanece en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio.

- 5 De acuerdo con la invención, dicho procedimiento endoscópico comprende la administración de dicha composición farmacéutica a un ser humano.

De acuerdo con la invención dicho procedimiento endoscópico es preferiblemente un procedimiento endoscópico gastrointestinal, más preferiblemente realizado en el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), en el ciego, en el colon, en el colon sigmoide y/o en el recto).

Más en detalle, la composición farmacéutica se inyecta en un tejido diana de dicho ser humano con el fin de formar un cojín que después se somete opcionalmente a un procedimiento endoscópico quirúrgico, tal como un procedimiento de resección,

15

Por lo tanto, la invención descrita en el presente documento proporciona también un método para realizar un procedimiento endoscópico, comprendiendo dicho método la administración de una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión a un ser humano, donde dicha composición comprende al menos un polímero termosensible inverso en una cantidad por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC), y donde dicha composición permanece en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio. Más en detalle, la composición farmacéutica se inyecta en un tejido diana de dicho ser humano con el fin de formar un cojín que después se somete opcionalmente a un procedimiento endoscópico quirúrgico, tal como un procedimiento de resección.

- 20 De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión preferiblemente permanece en fase líquida a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5 °C y 40 °C, más preferiblemente a aproximadamente 5 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C y/o aproximadamente 37 °C en condiciones de prueba de laboratorio.

- 30 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión permanece en fase líquida tanto a una temperatura ambiente (es decir, aproximadamente a 20-25 °C) como a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención tiene una viscosidad por debajo de aproximadamente 150 cP (centipoises), más preferiblemente por debajo de aproximadamente 100 cP (centipoises), mucho más preferiblemente por debajo de aproximadamente 50 cP (centipoises). De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención tiene una viscosidad por debajo de aproximadamente 20 cP (centipoises), más preferiblemente por debajo de aproximadamente 10 cP. De acuerdo con la invención, dicha viscosidad se mide preferiblemente a aproximadamente 25 °C, a aproximadamente 30 °C y/o a aproximadamente 37 °C, más preferiblemente usando un Brookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer™ equipado con un dispositivo Brookfield Small Sample Adapter™ y usando un huso Brookfield™ N. 31.

Como alternativa, dicha viscosidad se mide usando un Brookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer™ equipado con un dispositivo Brookfield Enhanced UL Adapter™ y usando un huso Brookfield™ N. 00.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, dicho procedimiento endoscópico es un procedimiento de resección endoscópica realizando durante una endoscopia gastrointestinal, preferiblemente una polipectomía, una resección endoscópica de la mucosa (EMR) y/o una disección endoscópica de la submucosa (ESD).

50

De acuerdo con la invención, dicho procedimiento endoscópico es preferiblemente un procedimiento endoscópico gastrointestinal, más preferiblemente realizado en el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), en el ciego, en el colon, en el colon sigmoide y/o en el recto.

- 55 De acuerdo con la invención, dicha polipectomía, resección endoscópica de la mucosa (EMR) y/o dicha disección endoscópica de la submucosa (ESD) se usan para la extracción de lesiones de la mucosa, pólipos, pseudo-pólipos, pólipos planos, adenomas, lesiones serradas, displasias, displasia de Barrett, formación pre-neoplásica, formaciones neoplásicas y/o tumores durante una endoscopia gastrointestinal. De acuerdo con la invención, dicha polipectomía, resección endoscópica de la mucosa (EMR) y/o dicha disección endoscópica de la submucosa (ESD) también se

usan para la extracción de tejido de mucosa patológico y/o displásico en caso de esofagitis, esofagitis erosiva, esófago de Barrett (tal como en procedimientos de ablación), y/o condiciones hipersecretoras patológicas gastrointestinales, tales como síndrome de Zollinger Ellison.

5 De acuerdo con una realización, dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión se administra a un ser humano a través de inyección por medio de una aguja de inyección endoscópica dotada de una aguja retráctil y de una jeringa.

De acuerdo con la invención, dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión puede ser
10 preferiblemente una emulsión o microemulsión de agua en aceite, o una emulsión o microemulsión de aceite en agua. De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión es una emulsión o microemulsión de aceite en agua.

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión preferiblemente
15 permanece en fase líquida a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente a 40 °C, más preferiblemente a aproximadamente 5 °C y/o aproximadamente a 20 °C y/o aproximadamente a 25 °C y/o aproximadamente a 30 °C y/o aproximadamente a 37 °C, en condiciones de prueba de laboratorio.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el componente principal de la fase acuosa de dicha
20 composición farmacéutica es agua para inyección. Como se conoce en la técnica, el agua para inyección representa un agua destilada altamente purificada, libre de sales y de contaminantes de carbono, y libre de microorganismos y de endotoxinas bacterianas. El agua para inyección es agua purificada por destilación o un proceso de purificación que es equivalente o superior a la destilación en la eliminación de los productos químicos y de microorganismos. En algunas realizaciones de la invención descrita en el presente documento, dicha fase acuosa puede comprender, de
25 forma disuelta, una o más sales inorgánicas seleccionadas entre el grupo que comprende, pero sin limitación: cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, nitratos y similares. En algunas realizaciones, dicha fase acuosa puede comprender, en forma disuelta, una o más sales orgánicas seleccionadas entre el grupo que comprende, pero sin limitación: citratos, maleatos, fumaratos, acetatos, lactatos y similares. Cualquier mezcla de las sales inorgánicas y orgánicas anteriores pueden usarse para formar la composición
30 farmacéutica apropiada, generalmente para tamponar el pH de la composición en intervalos biocompatibles adecuados o para alcanzar la presión osmótica requerida por el entorno biológico donde dicha composición farmacéutica tiene que insertarse. En algunas realizaciones, la fase acuosa de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender una cantidad de una o más sales inorgánicas y/u orgánicas o mezclas de las mismas tal como para tener una composición farmacéutica final que sea hipotónica. En algunas realizaciones,
35 la fase acuosa de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender una cantidad de una o más sales inorgánicas y/u orgánicas o mezclas de las mismas, tal como para tener una composición farmacéutica final que se isotónica. En algunas realizaciones, la fase acuosa de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender una cantidad de una o más sales inorgánicas y/u orgánicas o mezclas de las mismas, tal como para tener una composición farmacéutica final que sea hipertónica. De acuerdo
40 con la invención descrita en el presente documento, dichas sales inorgánicas y/u orgánicas o mezclas de las mismas pueden estar presentes en una cantidad que varía del 0 % al 5 % en peso con respecto al peso de la composición, más preferiblemente del 0,1 % al 4 % en peso con respecto al peso de la composición, mucho más preferiblemente del 0,5 % al 3 % en peso con respecto al peso de la composición. De acuerdo con una realización preferida, dichas sales inorgánicas y/u orgánicas o mezclas de los mismas pueden estar presentes en una cantidad que varía del
45 0,3 % al 0,7 % en peso respecto al peso de la composición.

En una realización preferida, la fase acuosa de dicha composición farmacéutica contiene cloruro sódico disuelto. De acuerdo con esta última realización, dicho cloruro sódico está presente en una cantidad que varía de
50 aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso con respecto al peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso con respecto al peso de la composición, mucho más preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 % en peso con respecto al peso de la composición.

De acuerdo con una realización preferida, dicho cloruro sódico puede estar presente en una cantidad que varía del
55 0,3 % al 0,7 % en peso respecto al peso de la composición. Más preferiblemente, dicho cloruro sódico está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,44 % p/p.

En algunas realizaciones, la fase acuosa de la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un tampón. En algunas realizaciones, dicho tampón es un tampón fosfato. En algunas realizaciones,

- dicho tampón es un tampón citrato. En algunas realizaciones, dicho tampón es un tampón bicarbonato. En una realización preferida, dicho tampón es un tampón fosfato añadido con una o más sales inorgánicas incapaces de tamponar el pH. De acuerdo con esta última realización, la concentración de dicho tampón fosfato y dichas sales inorgánicas incapaces de tamponar el pH es tal como para tener una fase acuosa que es una solución salina tamponada con fosfato (PBS). Como se conoce en la técnica, PBS es una solución de sal a base de agua que contiene cloruro sódico, fosfato sódico, y, opcionalmente, cloruro potásico y fosfato potásico; PBS para aplicaciones médicas es una solución isotónica, es decir su osmolaridad y su pH coinciden con los del cuerpo humano. Varias composiciones y métodos de preparación de PBS se conocen bien en la técnica.
- 10 De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el valor de pH de la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión varía de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0, más preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, mucho más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5. De acuerdo con la invención, el valor del pH de dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión puede ajustarse dentro del intervalo deseado mediante técnicas comunes ya conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, la adición de bases y/o ácidos fisiológicamente aceptables.

- De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicha fase oleosa de dicha composición farmacéutica comprende al menos un compuesto lipófilo. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de aceites naturales, que comprende, pero sin limitación: aceite de almendra, aceite de colza, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja y similares. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de ésteres de ácidos grasos, que comprende, pero sin limitación: palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de etilo y similares. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de alcoholes grasos, que comprende, pero sin limitación: alcohol miristílico, alcohol oleico y similares. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de ácidos grasos, que comprende, pero sin limitación: ácido miristílico, ácido oleico, ácido palmítico y similares. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de triglicéridos, tales como triglicéridos de cadena larga y/o media y similares. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de diglicéridos. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto lipófilo puede seleccionarse entre el grupo de monoglicéridos. Cualquier mezcla de los compuestos lipófilos anteriores puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. En una realización, el compuesto lipófilo de dicha fase oleosa es aceite de sésamo. En otra realización, el compuesto lipófilo de dicha fase oleosa es aceite de almendra. En otra realización, los compuestos lipófilos de dicha fase oleosa son triglicéridos de cadena media. En una realización preferida, el compuesto lipófilo de dicha fase oleosa es aceite de soja. De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, la fase oleosa de dicha composición farmacéutica varía de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 20 % en peso con respecto al peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso con respecto al peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 1 % en peso con respecto al peso de la composición. De acuerdo con una realización preferida, dicha fase oleosa está contenida en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso, con respecto al peso de la composición.

- Más preferiblemente, la fase oleosa está contenida en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,08 % en peso o aproximadamente el 0,16 % en peso, con respecto al peso de la composición. Mucho más preferiblemente, dicha fase oleosa está contenida en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,02 % p/p o aproximadamente el 0,05 % p/p o aproximadamente el 0,1 % en peso, con respecto al peso de la composición. De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión contiene al menos un polímero termosensible inverso a una concentración por debajo de la concentración de gelificación crítica (CGC). Por consiguiente, dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión no es capaz de pasar de una fase líquida a una fase en gel en respuesta a la elevación de la temperatura hasta 40 °C en condiciones de prueba de laboratorio, tal como de la temperatura ambiente (es decir, aproximadamente a 20-25 °C) a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C). Por lo tanto, dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento está en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C, preferiblemente tanto a una temperatura ambiente (es decir, aproximadamente a 20-25 °C) como a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio. Cada tipo de polímero termosensible inverso está caracterizado por una concentración específica de gelificación crítica (CGC); dichas concentraciones se conocen bien en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en la bibliografía científica. De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un polímero

termosensible inverso es un poloxámero.

Dicho poloxámero puede seleccionarse entre el grupo que comprende, pero sin limitación: el poloxámero 124, el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 338, el poloxámero 407 y similares. Cualquier mezcla de los polímeros termosensibles inversos anteriores puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. En una realización preferida, dicho al menos un polímero termosensible inverso de dicha composición farmacéutica es el poloxámero 188. En una realización preferida, dicho al menos un polímero termosensible inverso de dicha composición farmacéutica es el poloxámero 407. Adicionalmente, en otra realización preferida, dicho al menos un polímero termosensible inverso es una mezcla del poloxámero 188 y el poloxámero 407.

10

De acuerdo con la invención, los polímeros termosensibles inversos útiles se compraron en el mercado y se usaron sin ninguna etapa de purificación.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un polímero termosensible inverso está presente en una cantidad por debajo de la temperatura de gelificación crítica (CGC), en la presente invención el al menos un poloxámero está en una cantidad entre el 5 % y el 12 % en peso, más preferiblemente entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 11 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica. Preferiblemente, dicho al menos un polímero termosensible inverso está presente en una cantidad de aproximadamente el 7 %, o aproximadamente el 8 %, o aproximadamente el 9 %, o aproximadamente el 10 % en peso con respecto al peso de la composición. De acuerdo con una realización, dicho al menos un polímero termosensible inverso es el poloxámero 407 y está contenido en una cantidad de aproximadamente 9 % en peso con respecto al peso de la composición.

De acuerdo con otra realización, dicho al menos un polímero termosensible inverso es el poloxámero 188 y está contenido en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso con respecto al peso de la composición.

De acuerdo con una realización preferida adicional, dicho al menos un polímero termosensible inverso es una mezcla del poloxámero 188 y el poloxámero 407, y tal mezcla está contenida en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso con respecto al peso de la composición.

30

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un tensioactivo puede seleccionarse entre el grupo de los tensioactivos no iónicos, que comprende, pero sin limitación: tensioactivos de PEG-monoésteres de ácidos grasos, tales como PEG-15 hidroxistearato, PEG-30 estearato, PEG-40 laurato, PEG-40 oleato y similares; tensioactivos de PEG-diésteres de ácidos grasos, tales como PEG-32 dioleato, PEG-400 dioleato y similares; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, tales como polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80 y similares; polioxietileno alquil éteres, tales como PEG-20 cetostearilo éter, polioxil 25 cetostearilo, cetomacrogol 1000 y similares; tensioactivos de ácidos grasos de sorbitán, tales como monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de de sorbitán, y similares; ésteres de propilenglicol de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; derivados de aceite de ricino de polioxietileno tales como aceite de ricino polioxilo 5, aceite de ricino polioxilo 15, aceite de ricino polioxilo 35, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado y similares; glicéridos de caprilocapril polioxilo-8; polioxilglicéridos, tales como polioxilglicéridos de caprilocaproilo, polioxilglicéridos de lauroilo, polioxilglicéridos de oleoilo, y similares; cetareth 16, cetareth 20, estearaeth 10, estearaeth 20, ceteth 20 y similares. Cualquier mezcla del tensioactivo no iónico anterior puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. En una realización, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80. En una realización preferida, el tensioactivo no iónico es PEG-15 hidroxistearato (también conocido como polioxil-15-hidroxistearato).

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un tensioactivo puede seleccionarse entre el grupo de los tensioactivos iónicos, que comprende, pero sin limitación: lecitina de huevo, fosfatidil colina hidrogenada de lecitina de huevo, lecitina de soja, lecitina hidrogenada de soja, glicerofosfolina, lisolecitina de soja, fosfolípidos, fosfolípidos hidrogenados, lauril sulfato sódico y similares. Cualquier mezcla del tensioactivo iónico anterior puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. Los tensioactivos iónicos anteriores se comercializan por Lipoid, con el nombre comercial de Lipoid[®]. En una realización, el tensioactivo iónico es lecitina de huevo. En otra realización, el tensioactivo iónico es fosfatidil colina hidrogenada de lecitina de huevo. En otra realización, el tensioactivo iónico es lecitina de soja. Adicionalmente, en otra realización, el tensioactivo iónico es lecitina de soja hidrogenada.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un tensioactivo está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 % en peso con respecto al peso

de la composición farmacéutica, preferiblemente de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 5 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica. De acuerdo con una realización preferida, dicho al menos un tensioactivo está contenido en una cantidad de aproximadamente el 0,08 % o aproximadamente el 0,1 % o aproximadamente el 0,5 % o aproximadamente el 0,6 %, en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la invención descrita en el presente documento puede comprender al menos un co-tensioactivo. La adición del al menos un co-tensioactivo a la mezcla fase oleosa-tensioactivo-fase acuosa es ventajosa, ya que el co-tensioactivo actúa en sinergia con el tensioactivo en la reducción de la tensión interfacial de las gotas de la fase dispersada de la emulsión o microemulsión, con un efecto estabilizante en el sistema. En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un co-tensioactivo puede seleccionarse entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: alcoholes de cadena inferior o media, tales como etanol, propanol, isopropanol y similares; glicoles, tales como propilenglicol y similares; polietilenglicoles, tales como PEG 200, PEG 300, PEG 400 y similares; DMSO; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol oleico y similares; glicerol; ésteres de cadena inferior, tales como acetato de etilo, lactato de etilo y similares; ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y similares; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido miristílico y similares; sales de ácidos grasos, tales como oleato sódico, palmitato sódico, estearato sódico y similares. Cualquier mezcla de los co-tensioactivos anteriores puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. En una realización, el co-tensioactivo es propilenglicol. En otra realización, el co-tensioactivo es glicerol. En otra realización, el co-tensioactivo es oleato sódico. En una realización preferida, el co-tensioactivo es una mezcla de glicerol y oleato sódico.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un co-tensioactivo está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 1 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente de aproximadamente el 0,00005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 0,01 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.

Se usan ampliamente tintes en composiciones para procedimientos endoscópicos. En particular, en composiciones para procedimientos EMR y/o ESD, los tintes son útiles para destacar los márgenes de la lesión a reseca y las estructuras fisiológicas subyacentes a la mucosa; por lo tanto, el endoscopista puede visualizar fácilmente la lesión que tiene que quitar y puede realizar el procedimiento con menos riesgos de dañar la capa submucosa o el tejido muscular. El tinte tiene la función de hacer inmediatamente visible para el endoscopista la capa submucosa, de manera que el procedimiento quirúrgico sea más seguro y haya un menor riesgo de dañar las estructuras por debajo de la mucosa, tales como la propia capa submucosa y la pared muscular externa.

En la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención descrita en el presente documento se incluye al menos un tinte, seleccionándose el tinte entre una solución de Lugol, azul de metileno, azul de toluidina, cristal violeta, carmín de índigo, rojo congo y rojo fenol.

Los tintes vitales (o de absorción), tales como una solución de Lugol y azul de metileno, identifican tipos de células epiteliales específicos mediante absorción o difusión preferencial a través de la membrana celular; los tintes no vitales (o contrastes), tales como carmín de índigo, se filtran a través de las grietas de la mucosa y destacan la topografía superficial y las irregularidades de la mucosa; los tintes reactivos, tales como rojo congo y rojo fenol, experimentan reacciones químicas con constituyentes celulares específicos, dando como resultado un cambio de color similar a un indicador del pH.

Puede usarse cualquier mezcla de los tintes anteriores para formar la composición farmacéutica apropiada. De acuerdo con una realización preferida, dicho al menos un tinte es azul de metileno. De acuerdo con otra realización preferida, dicho al menos un tinte es carmín de índigo.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un tinte está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 0,2 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente de aproximadamente el 0,0002 % a aproximadamente el 0,05 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente de aproximadamente el 0,0005 % a aproximadamente el 0,01 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica. Mucho más preferiblemente, dicho al menos un tinte está contenido en la composición de la invención en una cantidad de

aproximadamente el 0,001 % en peso o aproximadamente el 0,002 % en peso, con respecto al peso de la composición.

La composición farmacéutica de la invención descrita en el presente documento puede comprender al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica en las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal. Los agentes tróficos son sustancias capaces de promover el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia. En la endoscopia gastrointestinal, los procedimientos de resección, tales como la polipectomía, EMR y/o ESD, generalmente no van seguidos de sutura. En otras palabras, una vez que la lesión se ha eliminado por medio de uno de dichos procedimientos, la mucosa no se sutura y la herida se queda abierta; por lo tanto, la curación de la herida debe producirse de forma natural. En este sentido, la incorporación en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención de al menos un agente demostró poseer una actividad trófica en las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal lo que podría ser ventajoso, ya que dichas composiciones farmacéuticas pueden ejercer un efecto positivo y beneficioso sobre la curación de heridas, promoviendo el crecimiento celular y la diferenciación para un cierre y cicatrización más rápidos de la herida quirúrgica.

En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal puede seleccionarse entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: aminoácidos y sales de los mismos, tales como arginina, glutamina, ácido glutámico, citrulina, prolina, cisteína y similares; ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y sales de los mismos, tales como ácido acético y sales de los mismos, ácido propanoico y sales de los mismos, ácido butírico y sales de los mismos, y similares; carbohidratos, tales como glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa y similares; poliaminas y sales de los mismos, tales como putresceína, espermidina, espermina y similares; ácidos grasos y sales de los mismos, tales como ácido oleico y sales de los mismos, ácido linoleico y sales de los mismos, ácido miristílico y sales de los mismos, ácido esteárico y sales de los mismos y similares; vitaminas, tales como vitamina A, vitamina B₂, vitamina C, vitamina D, y similares. Cualquier mezcla de los agentes anteriores caracterizada por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada. En una realización, el al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal es butirato sódico. En otra realización, el al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal es vitamina B₂ de sodio. En una realización preferida, el al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal es ácido glutámico.

De acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un agente caracterizado por tener una actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal está contenido en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso con respecto al peso de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la invención descrita en el presente documento puede comprender al menos un agente terapéutico. En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de emulsiones o microemulsiones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, dicho al menos un agente terapéutico puede seleccionarse entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, rifamicinas, metronidazol y similares; fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ketorolac y sales de los mismos, indometacina, piroxicam, ketoprofeno y sales de los mismos, y metamizol y sales de los mismos, y similares; fármacos antiinflamatorios esteroideos, tales como cortisol, prednisolona y ésteres de los mismos, metilprednisolona y ésteres de los mismos, triamcinolona acetona, betametasona y ésteres de las mismas, y similares; anestésicos locales, tales como lidocaína y sales de la misma, mepivacaína y sales de la misma, bupivacaína y sales de la misma, y similares; fármacos vasoconstrictores, tal como epinefrina y sales de la misma, norepinefrina y sales de la misma, y similares. Cualquier mezcla de los agentes terapéuticos anteriores puede usarse para formar la composición farmacéutica apropiada y para conseguir efectos terapéuticos específicos. En una realización, dicho al menos un agente terapéutico es un anestésico local, tal como clorhidrato de lidocaína. En otra realización, dicho al menos un agente terapéutico es un fármaco vasoconstrictor, tal como clorhidrato de epinefrina. Además en otra realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención descrita en el presente documento comprende un anestésico local y un fármaco vasoconstrictor, tal como clorhidrato de lidocaína y clorhidrato de epinefrina.

Además, puede añadirse al menos un excipiente fisiológicamente aceptable a la composición farmacéutica de

acuerdo con la invención descrita en el presente documento para obtener la composición final para su uso en procedimientos endoscópicos dotados con las características adecuadas y estabilidad. A modo de ejemplo, dicho al menos un excipiente fisiológicamente aceptable puede seleccionarse entre antioxidantes, agentes quelantes, conservantes, agentes antimicrobianos, polímeros proporcionados con propiedades bioadhesivas, agentes de aumento de la viscosidad, disolventes y similares.

La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento puede envasarse en configuraciones de envasado primarias ya conocidas en la técnica. Los tipos de envasado primario adecuado pueden seleccionarse entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: ampollas, viales, botellas, jeringas precargadas, y similares. En una realización, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en jeringas precargadas de 5 ml o 10 ml. En una realización preferida, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en viales de 10 ml, 20 ml o 50 ml. En otra realización preferida, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en ampollas de 10 ml, 20 ml o 50 ml. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se administra por medio de agujas de inyección endoscópicas. Preferiblemente, la composición se administra manualmente a temperatura ambiente.

Otro aspecto de la invención descrita en el presente documento proporciona un kit para su uso en un procedimiento endoscópico, comprendiendo dicho kit:

- a) una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento;
- b) una aguja de inyección endoscópica;
- c) instrucciones para su uso.

En la preparación de dicho kit, dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento puede envasarse en configuraciones de envasado primario ya conocidas en la técnica. Pueden seleccionarse tipos de envasado primario adecuados entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: ampollas, viales, botellas, jeringas precargadas y similares. En una realización, en la preparación de dicho kit, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en jeringas precargadas de 5 ml o 10 ml. En una realización preferida, en la preparación de dicho kit, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en viales de 10 ml, 20 ml o 50 ml. En otra realización preferida, en la preparación de dicho kit, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de la invención descrita en el presente documento se envasa en ampollas de 10 ml, 20 ml o 50 ml. En la preparación de dicho kit de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, las agujas de inyección endoscópicas adecuadas pueden tener un diámetro de la aguja que varía de 12 gauge a 35 gauge, preferiblemente de 15 gauge a 30 gauge, más preferiblemente de 17 gauge a 28 gauge. En la preparación de dicho kit de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, las agujas de inyección endoscópicas adecuadas pueden tener una longitud que varía de 100 cm a 300 cm, preferiblemente de 120 cm a 260 cm, más preferiblemente de 140 cm a 250 cm. En la preparación de dicho kit de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, las agujas de inyección endoscópicas adecuadas pueden tener un diámetro exterior que varía de 1,0 mm a 4,0 mm, preferiblemente de 1,5 mm a 3,0 mm, más preferiblemente de 1,8 mm a 2,5 mm. En la preparación de dicho kit de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, las agujas de inyección endoscópicas adecuadas pueden estar compuestas por materiales seleccionados entre los grupos que comprenden, pero sin limitación: polímeros o copolímeros, tales como polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), policarbonato (PC), politetrafluoroetileno (PTFE), tereftalato de polietileno (PET), poliestireno (PS), poliamida (PA), resinas epoxi, poliuretano, poliéster, metacrilato de polimetilo y similares; cauchos, tales como caucho de silicona, caucho natural y similares; metales y aleaciones de metal, tales como aluminio, titanio, hierro, cromo, níquel, molibdeno, acero inoxidable, y similares. Puede usarse cualquier combinación de los materiales anteriores para formar la aguja de inyección endoscópica apropiada. Las agujas de inyección endoscópicas adecuadas para la preparación del kit de acuerdo con la invención descrita en el presente documento pueden encontrarse fácilmente en el mercado; a modo de ejemplo, una aguja de inyección adecuada puede seleccionarse entre las agujas de inyección comercializadas que comprenden, de un modo no limitante, agujas de inyección variable Cook[®] AcuJect[®], agujas de inyección variable Cook[®] Injectaflow[®], catéteres de agujas de terapia de inyección Boston Scientific[®] Interject[®], agujas de inyección G-Flex[®], agujas de escleroterapia Endo-Flex[®], agujas de inyección ConMed[™] Click-Tip[™], aguja de inyección Medi-Globe[®] Injectra[®], Olympus[®] InjectarForce Max[™], aguja de inyección US Endoscopy[™] Articulator[™], aguja de inyección US Endoscopy[™] Vari-Safe[™], catéteres de aguja de inyección Kimberly-Clark[™], y similares.

En una aplicación preferida de la invención, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento se usa en un procedimiento de resección endoscópica aspirando un volumen de emulsión de su recipiente primario por medio de una jeringa, inyectando un volumen
5 adecuado de dicha emulsión por medio de una aguja de inyección endoscópica insertada en el canal de trabajo del endoscopio inmediatamente bajo la capa de la mucosa superficial, para deponer un volumen de líquido en la capa submucosa que se convierte en un cojín cuando está en su lugar: la elevación de la superficie de la mucosa permite al endoscopista realizar una resección fácil de la lesión de la mucosa encontrada durante la ejecución del procedimiento endoscópico incluso si la lesión es plana y que, por lo tanto, no sobresale en el lumen intestinal o
10 esofágico o gástrico.

De acuerdo con una realización preferida de la invención descrita en el presente documento, la composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión está en fase líquida tanto a una temperatura ambiente (es decir, aproximadamente a 20-25 °C) como a la temperatura corporal (es decir, aproximadamente a 37 °C). De acuerdo con
15 otra realización preferida, dicha composición tiene una viscosidad por debajo de aproximadamente 150 cP (centipoises), más preferiblemente por debajo de aproximadamente 100 cP (centipoises), mucho más preferiblemente por debajo de aproximadamente 50 cP (centipoises). De acuerdo con otra realización preferida, dicha composición tiene una viscosidad por debajo de aproximadamente 20 cP (centipoises), preferiblemente por debajo de aproximadamente 10 cP (centipoises).

20 De acuerdo con la invención, dicha viscosidad se mide a aproximadamente 25 °C, a aproximadamente 30 °C y/o a aproximadamente 37 °C, preferiblemente usando un Brookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer™ equipado con un dispositivo Brookfield Small Sample Adapter™ y usando un huso Brookfield™ N. 31. Como alternativa, dicha viscosidad se mide usando un Brookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer™ equipado con un dispositivo
25 Brookfield Enhanced UL Adapter™ y usando un huso Brookfield™ N. 00.

En una realización preferida, la viscosidad de dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, medida a 25 °C, está por debajo de 150 cP, preferiblemente por debajo de 100 cP, más preferiblemente por debajo de 50 cP. En una realización preferida, la viscosidad de dicha composición farmacéutica
30 en forma de emulsión o microemulsión, medida a 30 °C, está por debajo de 150 cP, preferiblemente por debajo de 100 cP, más preferiblemente por debajo de 50 cP. En una realización preferida, la viscosidad de dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, medida a 37 °C, está por debajo de 150 cP, preferiblemente por debajo de 100 cP, más preferiblemente por debajo de 50 cP. En una realización más preferida, la viscosidad de dicha composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, medida a 25 °C, a 30 °C y/o a 37 °C está
35 por debajo de 20 cP, preferiblemente por debajo de 10 cP.

La presencia de al menos un tinte en el cojín ayuda al endoscopista a visualizar las estructuras bajo la mucosa (por ejemplo, la capa submucosa y la pared muscular externa), reduciendo de esta manera el riesgo de que el endoscopista, que realiza el procedimiento de resección, pueda causar daño a dichas estructuras: de hecho, el tinte
40 le permite distinguir entre la cavidad del cojín y el basamento de la mucosa. La eliminación de la lesión de la superficie de la mucosa genera un orificio en el basamento que tiene que curarse en presencia, en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, de un agente caracterizado por la actividad trófica sobre las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal tiene el objetivo de acelerar la cicatrización de la herida de la mucosa. La persistencia del cojín generado por el volumen inyectado de la
45 composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la invención descrita en el presente documento tiene una duración suficientemente larga para permitir que se realice el procedimiento de resección endoscópica sin la necesidad de inyectar de nuevo dicha composición cada par de minutos, como sucede en general cuando se usa una solución salina normal.

50 En vista de lo anterior, una primera ventaja proporcionada por la composición en forma de emulsión o microemulsión de la invención es asegurar la administración manual a temperatura ambiente (20-25 °C) sin la necesidad de enfriar la composición y/o la aguja de inyección endoscópica.

Una segunda ventaja de la composición de la invención es evitar cualquier riesgo de tener una gelificación no deseada en la aguja de inyección endoscópica, mientras que la composición se administra durante el procedimiento endoscópico.
55

Una ventaja adicional de la composición de la invención es la capacidad de proporcionar un cojín lo suficientemente alto y/o de suficiente larga duración para permitir una finalización segura del procedimiento de resección

endoscópica, tal como una polipectomía, EMR y/o ESD.

Una ventaja adicional es la posibilidad de añadir al menos un tinte, obteniendo la mejora de la visibilidad de la capa submucosa al operador con la mejora consecuente de la seguridad y la reducción del riesgo de dañar la estructuras
5 bajo la mucosa.

Una ventaja adicional es la posibilidad de añadir al menos un agente trófico, obteniendo la mejora de la curación de heridas de la mucosa, con la promoción del crecimiento celular y la diferenciación relacionada.

10 DEFINICIONES

Las referencias en la memoria descriptiva a "una realización", "una realización" y similares indican que la realización descrita pueden incluir un aspecto, función, estructura o característica particulares. Además, dichas frases pueden referirse, pero no necesariamente, a la misma realización a la que se hace referencia en otras partes de la memoria
15 descriptiva. Además, cuando un aspecto, función, estructura o característica particular se describe en relación con una realización, está dentro del conocimiento de un experto en la técnica afectar o relacionar dicho aspecto, función, estructura o característica con otras realizaciones, ya se describa explícitamente o no.

Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se interpretarán como términos
20 abiertos (es decir que significan "que incluye, pero sin limitación") y se considerarán como que proporcionan soporte también para términos como "consisten básicamente en", "que consiste básicamente en", "consiste en" o "que consiste en".

Las expresiones "consisten básicamente en", "que consiste básicamente en" se interpretarán como términos semi-
25 cerrados, lo que significa que no se incluye ningún otro ingrediente que afecte materialmente a las características básicas y novedosas (y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes fisiológicamente aceptables) de la invención.

Las expresiones "consiste en", "que consiste en" se interpretarán como un término cerrado.

30 La forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos. Se aprecia adicionalmente que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de terminología exclusiva, tal como "solamente", "únicamente", y similares, en relación con la mención de los elementos de las reivindicaciones, o el uso
35 de una limitación "negativa".

El término "y/o" significa uno cualquiera de los elementos, cualquier combinación de los elementos, o todos los elementos con los que se asocia este término.

40 A menos que se indique otra cosa en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende incluir valores, por ejemplo, porcentajes en peso, próximos al intervalo mencionado que son equivalentes en cuando a la funcionalidad del ingrediente individual, la composición, o la realización.

Como se conoce en la técnica, el término "emulsión" se refiere a una preparación heterogénea compuesta por dos
45 líquidos inmiscibles (por convención descrita en forma de un aceite y agua), uno de los cuales se dispersa en finas gotas uniformemente sobre el otro. La fase presente como pequeñas gotas se denomina la fase dispersa, dispersada o interna, y el líquido de soporte se conoce como la fase continua o externa. Las emulsiones se clasifican convenientemente en forma de aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o), dependiendo de si la fase continua es acuosa u oleosa.

50

Las "microemulsiones" son dispersiones termodinámicamente estables, transparentes (o translúcidas) de aceite y agua que se estabilizan por una película interfacial de las moléculas de tensioactivo. El tensioactivo puede ser puro, una mezcla, o combinarse con un co-tensioactivo tal como un alcohol de cadena media. Las microemulsiones se distinguen fácilmente de las emulsiones normales por su transparencia, su baja viscosidad, y más fundamentalmente
55 su estabilidad termodinámica y capacidad para formarse espontáneamente. La línea divisoria, sin embargo, entre el tamaño de una micela hinchada (~10-140 nm) y una gota de emulsión fina (~100-600 nm) no está bien definida, aunque las microemulsiones son sistemas muy inestables y una gota de microemulsión puede desaparecer en una fracción de un segundo mientras otra gota se forma espontáneamente en cualquier parte del sistema. Las definiciones anteriores de "emulsión" y "microemulsión" se adoptaron de Gillian M. Eccleston "Emulsion and

Microemulsion" Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, 2007, 3ª edición, Informa Healthcare.

La expresión "resección endoscópica de la mucosa" (EMR) se refiere a una técnica endoscópica desarrollada para la extracción de neoplasias sésiles o planas confinadas en las capas superficiales (mucosa y submucosa) del tracto GI.

5

La expresión "disección endoscópica de la mucosa" (ESD) se refiere a una técnica endoscópica desarrollada específicamente para eliminar lesiones más grandes.

Las "agujas de inyección endoscópicas", también conocidas con los nombres de "agujas de inyección" o "catéteres de agujas de inyección" o "catéteres de aguja de inyección endoscópicos", son dispositivos que pueden tener un largo de hasta aproximadamente 230 cm y que incluyen un catéter relativamente largo en el que se dispone de forma deslizante un tubo de inyección interno que tiene una aguja de inyección distal. Generalmente, se acopla un mango de accionamiento proximal al catéter y el tubo de inyección para mover uno con respecto al otro cuando sea necesario. La aguja generalmente es retráctil. El acceso de fluido al tubo de inyección se proporciona típicamente a través de un conector luer en el mango. Los dispositivos de aguja de inyección endoscópica se administran típicamente al sitio de inyección a través del canal de trabajo del endoscopio. Con el fin de proteger el lumen del canal de trabajo del endoscopio contra los daños, el mango del dispositivo de la aguja de infusión se manipula para retener la aguja de inyección distal en el lumen del catéter antes de insertar el dispositivo en el endoscopio. Esto es importante para impedir la exposición de la punta afilada de la aguja de inyección según el dispositivo se desplaza a través del lumen del endoscopio. Cuando el extremo distal del dispositivo de aguja de inyección endoscópica se sitúa en el sitio de inyección, su mango se manipula de nuevo para desplazar la aguja de inyección distalmente fuera del lumen del catéter. Al avanzar a la posición más distal, la porción expuesta de la aguja de inyección tiene aproximadamente 4-6 mm de longitud.

"En (o bajo) condiciones de prueba de laboratorio" o "en condiciones de laboratorio" o "en pruebas de laboratorio", como se usa en el presente documento, se refieren a condiciones *in vitro*, tales como métodos, equipo e instrumentos usados comúnmente en pruebas de laboratorio para realizar una caracterización fisicoquímica de una composición. El término se refiere a métodos, equipo e instrumentos usados y realizados en el laboratorio. A modo de ejemplo, la prueba de viscosidad o la prueba de la cámara climática, que se describen en los Ejemplos 6 y 7 indicados en lo sucesivo en el presente documento y usados para verificar si una composición está en fase líquida o en fase de gel, son pruebas realizadas en laboratorio, por lo tanto, se realizan en "condiciones de prueba de laboratorio".

"Hasta 40 °C" o "temperatura de hasta 40 °C" se refieren a cualquier temperatura comprendida entre 5 °C y 40 °C, preferiblemente aproximadamente a 5 °C, aproximadamente a 20 °C, aproximadamente a 25 °C, aproximadamente a 30 °C y/o a 37 °C.

"Temperatura corporal" se refiere al nivel de calor producido y sostenido por los procesos corporales. El calor se genera dentro del cuerpo a través del metabolismo de nutrientes y se pierde de la superficie corporal a través de la radiación, convección y evaporación de la transpiración. La producción de calor y la pérdida se regulan y se controlan en el hipotálamo y el tronco cerebral. La temperatura corporal de un adulto normal, según se mide oralmente, es de 37 °C, no obstante se registran normalmente pequeñas variaciones a lo largo del día.

La "temperatura ambiente" (TA) se define generalmente como la temperatura del aire ambiental en cualquier entorno que se use para un procedimiento dado. Más específicamente, se define como 20-25 °C, ya que algunas temperaturas ambiente, por naturaleza, no están dentro de este intervalo. Generalmente, los protocolos que necesitan que se realicen etapas a TA requieren que las temperaturas no desciendan por debajo de 18 °C, y no superan los 27 °C.

La "concentración de gelificación crítica" (CGC), para una composición que contiene un polímero termosensible inverso representa la concentración de dicho polímero por encima de la cual dicha composición es capaz de pasar de una fase líquida a una fase de gel en respuesta a la elevación de la temperatura.

La "temperatura de gelificación crítica" (CGT) representa la temperatura por encima de la cual una composición que contiene un polímero termosensible inverso a una concentración igual a o por encima de la concentración de gelificación crítica pasa de una fase líquida a una fase de gel.

La "solución de Lugol": es una solución de yodo elemental y yoduro potásico en agua.

La "viscosidad" define la resistencia de un líquido o semisólido contra el flujo. El flujo de líquidos o semisólidos se describe por la viscosidad, o, más precisamente, por la viscosidad de corte n . La viscosidad de corte de un fluido expresa su resistencia a los flujos de corte, donde las capas adyacentes se desplazan paralelas entre sí con diferentes velocidades. Las unidades de medición comunes de la viscosidad son el pascal-segundo (Pa·s), el poise (P) y los centipoises "cP". 1 poise (P) corresponde a 0,1 pascal-segundo (Pa·s); 1 centipoise (cP) corresponde a 1 milipascal-segundo (mPa·s).

El "porcentaje en peso con respecto al peso de la composición (p/p)" y el "porcentaje en peso con respecto al volumen de la composición (p/v)": definen la cantidad de porcentaje de un componente o sustancia en la composición. Considerando que la densidad de la composición en forma de emulsión o microemulsión es equivalente a la densidad del agua (1,0 g/ml), el porcentaje en peso con respecto al peso de la composición (p/p) se considera equivalente al porcentaje en peso con respecto al volumen de la composición (p/v). Para el fin de la presente invención, por lo tanto, las dos definiciones son intercambiables.

15 PEG: polietilenglicol.

Los siguientes ejemplos se incluyen con el fin de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la invención, y no pretenden limitar la invención.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Emulsión

Componente	g/100 g
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,9000
Poloxámero 188	10,0000
Aceite de soja	0,1600
Glicerol	0,0050
Lecitina de soja	0,0240
Oleato sódico	0,0006
Agua para inyección	c.s. 100,0 g

25 La fabricación de la composición se describe en lo sucesivo en el presente documento (para 10,00 kg de composición final):

a. En un recipiente adecuado dotado de un agitador, se cargan 8600 ml de agua para inyección; después, se añaden 90,00 g de cloruro sódico. La mezcla se mantiene en agitación hasta que se consigue una disolución completa. La solución obtenida se enfría a una temperatura que varía entre 5 °C y 10 °C; después, se añaden 1000,00 g del poloxámero 188 en agitación. La mezcla se mantiene en agitación hasta que se consigue una disolución completa.

b. En un recipiente adecuado dotado de un agitador, se cargan aproximadamente 181 ml de agua para inyección; la temperatura se eleva a 80 °C. Se añaden 2,40 g de lecitina de huevo, 0,50 g de glicerol y 0,06 g de oleato sódico en agitación. El agitador se opera hasta la completa homogeneización; después, se añaden 16,00 g de aceite de soja. La mezcla se mantiene a $T = 80$ °C en agitación hasta que se obtiene una emulsión homogénea. Después, la emulsión se enfría a una temperatura por debajo de 30 °C.

c. La emulsión obtenida en la etapa b) se añade a la mezcla obtenida en la etapa a) en agitación. Después, se añaden 0,10 g de azul de metileno en agitación. La mezcla se mantiene en agitación hasta la homogeneidad.

d. El pH de la mezcla de la etapa c) se mide y se lleva, si es necesario, dentro del intervalo 5,0 - 7,0.

e. La mezcla se lleva a un peso final de 10,00 kg añadiendo agua para inyección.

f. La composición final se filtra a través de un filtro de 0,45 μm y se envasa en viales de 20 ml tapados con tapones de caucho y anillos de aluminio. Los viales se esterilizan a 121 °C durante 20 minutos.

45

Ejemplo 2 - Emulsión

Componente	g/100 g
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,9000
Poloxámero 407	9,0000
Aceite de soja	0,1600
Glicerol	0,0050
Lecitina de soja	0,0240
Oleato sódico	0,0006
Agua para inyección	c.s. 100,0 g

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1.

5

Ejemplo 3 - Emulsión

Componente	g/100 g
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,9000
Poloxámero 188	10,0000
Aceite de soja	0,0800
Glicerol	0,0025
Lecitina de soja	0,0120
Oleato sódico	0,0003
Agua para inyección	c.s. 100,0 g

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1.

10

Ejemplo 4 - Emulsión

Componente	g/100 g
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,9000
Poloxámero 407	9,0000
Aceite de soja	0,0800
Glicerol	0,0025
Lecitina de soja	0,0120
Oleato sódico	0,0003
Agua para inyección	c.s. 100,0 g

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1.

15

Ejemplo 5 - Emulsión

Componente	g/100 g
Azul de metileno	0,0010 g
Cloruro sódico	0,9000 g
Ácido L-glutámico	1,0000 g
Poloxámero 188	10,000 g
Aceite de soja	0,1600 g
Glicerol	0,0050 g
Lecitina de soja	0,0240 g
Oleato sódico	0,0006 g
Hidróxido sódico	c.s. para llevar el pH dentro de 5,0 y 7,0
Agua para inyección	c.s. para 100,0 g

La fabricación de la composición se describe en lo sucesivo en el presente documento (para 10,00 kg de

composición final):

- a) En un recipiente adecuado dotado de un agitador, se cargan 8600 ml de agua para inyección; después, se añaden 90,00 g de cloruro sódico. La mezcla se mantiene en agitación hasta que se consigue una disolución completa. La solución obtenida se enfría a una temperatura que varía entre 5 °C y 10 °C; después, se añaden 1000,00 g del poloxámero 188 en agitación. La mezcla se mantiene en agitación hasta que se consigue una disolución completa.
- b) En un recipiente adecuado dotado de un agitador, se cargan aproximadamente 181 ml de agua para inyección; la temperatura se eleva a 80 °C. Se añaden 2,40 g de lecitina de huevo, 0,50 g de glicerol y 0,06 g de oleato sódico en agitación. El agitador se opera hasta una homogeneización completa; después, se añaden 16,00 g de aceite de soja. La mezcla se mantiene a T = 80 °C en agitación hasta que se obtiene una emulsión homogénea. Después, la emulsión se enfría a una temperatura por debajo de 30 °C.
- c) La emulsión obtenida en la etapa b) se añade a la mezcla obtenida en la etapa a) en agitación. Después, se añaden 0,10 g de azul de metileno y se añaden 100,00 g de ácido L-glutámico en agitación. La mezcla se mantiene en agitación hasta la homogeneidad.
- d) El pH de la mezcla de la etapa c) se mide y se lleva dentro del intervalo 5,0 - 7,0 añadiendo NaOH al 10 % en agua para inyección.
- e) La mezcla se lleva a un peso final de 10,00 kg añadiendo agua para inyección.
- f) La composición final se filtra a través de un filtro de 0,45 µm y se envasa en viales de 20 ml tapados con tapones de caucho y anillos de aluminio. Los viales se esterilizan a 121 °C durante 20 minutos.

Ejemplo 6: Medición de la viscosidad en pruebas de laboratorio

Las viscosidades de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4 se midieron en condiciones de laboratorio a tres temperaturas diferentes: T = 25 °C, T = 30 °C y T = 37 °C. Las mediciones se realizaron usando un Brookfield LVDV-III Ultra Programmable Rheometer™ equipado con un dispositivo Brookfield Small Sample Adapter™. El Brookfield Small Sample Adapter™ comprendía una cámara de muestras que se ajustó en una camisa de agua de manera que se consiguiese un control preciso de la temperatura por medio de un baño de agua de termostante circulante. Para las mediciones, se usaron dos husos diferentes, dependiendo del valor de la viscosidad: para valores de viscosidad bajos (registrados a T = 25 °C, 30 °C y 37 °C para composiciones de acuerdo con el ejemplo 1 a 4 y a T = 25 °C y 30 °C para referencia), se usó un huso Brookfield™ N. 31; para valores de viscosidad altos (registrados a T = 37 °C para referencia), se usó un huso Brookfield™ N. 25.

Se usó una solución del poloxámero 407 en solución salina normal como referencia. La referencia se preparó disolviendo el poloxámero 407 en solución salina normal para obtener una concentración final del poloxámero 407 igual a su concentración de gelificación crítica (aproximadamente el 15 % en peso con respecto al peso total de la solución). La composición de la solución de referencia se indica en lo sucesivo en el presente documento:

Componente	g/100 g
Cloruro sódico	0,9000
Poloxámero 407	15,0000
Agua para inyección	c.s. 100,0 g

Las viscosidades de las composiciones de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4 se indican en la tabla a continuación con respecto a la solución de referencia:

Composición	Viscosidad (cP)		
	Viscosidad a 25 °C	Viscosidad a 30 °C	Viscosidad a 37 °C
Referencia (solución)	60	88	1044
Composición del Ejemplo 1	5,70	5,45	4,95
Composición del Ejemplo 2	6,45	6,80	6,30
Composición del Ejemplo 3	5,70	5,60	5,00
Composición del Ejemplo 4	6,70	6,75	6,25

La solución de referencia mostró una capacidad de formación de gel tras un calentamiento de 25 °C a la temperatura corporal (es decir 37 °C) en condiciones de laboratorio, pasando de un estado líquido que tiene una viscosidad de aproximadamente 60 cP a un estado de gel, que tiene una viscosidad de 1044 cP. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4 no mostraron ninguna capacidad de formación de gel, ya que sus viscosidades

permanecieron bastante constantes tras un calentamiento de 25 °C a la temperatura corporal (es decir 37 °C).

Ejemplo 7: Caracterización de fase por medio de una prueba de cámara climática

5 Con el fin de caracterizar si una composición en forma de emulsión o microemulsión de la invención está en fase líquida o en fase de gel, se realizó una prueba de cámara climática además de la prueba de viscosidad descrita en el Ejemplo 6. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4 y la solución de referencia descrita en el Ejemplo 6 (poloxámero 407 al 15 % en solución salina normal) se envasaron en viales cerrados herméticamente, que después se pusieron en una cámara climática termostalizada a 40 °C. Después de dos horas, 10 la fase (líquida o gel) de dichas composiciones se verificó fácilmente volcando los viales: en el caso de las composiciones de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4, había un flujo de líquido mientras que el vial se volcaba; por el contrario, en el caso de la solución de referencia (poloxámero 407 al 15 % en solución salina normal), no hubo ningún flujo de líquido en el vial, y la composición en fase de gel permaneció en la parte superior del vial.

15 Ejemplo 8: Inyección de la composición de acuerdo con el ejemplo 1 en la capa submucosa de un estómago porcino *ex vivo*

Se puso un estómago porcino *ex vivo* en un baño de agua mantenido a 37,0 °C ± 0,5 °C por medio de un termostato calibrado. Una vez el estómago alcanzó la temperatura deseada (37 °C ± 0,5 °C), después se puso en una camilla de examen. La composición de acuerdo con el Ejemplo 1 se inyectó en la capa submucosa del estómago por medio de una aguja de inyección endoscópica; el volumen inyectado era 5,0 ml ± 0,5 ml, para crear una elevación submucosa visualmente adecuada. Se realizaron dos inyecciones; en ambos casos, los cojines submucosos generados (figuras 1 y 2) fueron capaces de elevar la pared de la mucosa de una manera adecuada para permitir una resección típica de los pólipos por medio de un asa o de un electrobisturí, de acuerdo con procedimientos de resección endoscópica típicos, tales como EMR y ESD. Uno de los cojines se cortó por medio de un bisturí inmediatamente después de la inyección; después del corte, la composición parecía hacer proporcionado un producto viscoso en la capa submucosa que tenía una buena consistencia (figura 3). Un espécimen de la mucosa se reseco y se examinó visualmente: el producto formado por la composición de acuerdo con el Ejemplo 1 permaneció unido a la pieza extirpada (figura 4). El otro cojín se mantuvo en su lugar durante 15 minutos desde la inyección antes del corte. Durante este tiempo, el cojín no mostró ningún cambio ni de forma ni de altura (figura 5). Después de 15 minutos, el segundo cojín se cortó de una manera similar al primer cojín (figura 6). El examen visual del espécimen después del corte reveló la presencia de un producto viscoso en la capa submucosa que tenía una consistencia similar a la obtenida en el primer cojín (figura 7). La prueba reveló que la composición de acuerdo con el Ejemplo 1, que no era capaz de pasar de una fase líquida a una fase de gel tras un calentamiento de 25 °C a la temperatura corporal (es decir 37 °C) en condiciones de prueba de laboratorio (como se indicó en los Ejemplos 6 y 7), fue capaz por el contrario de generar un alto cojín submucoso de larga duración una vez inyectado en la capa submucosa de un estómago porcino. El corte de tal cojín reveló que la composición de acuerdo con el Ejemplo 1 había formado sorprendentemente un producto viscoso en la capa submucosa; después de la eliminación de un espécimen de la mucosa del cojín, tal producto permaneció unido a dicho espécimen durante 10 minutos.

40

Ejemplo 9 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,5000
Poloxámero 188	10,0000
Aceite de soja	0,0050
PEG-15 hidroxistearato	0,1000
Agua para inyección	c.s. para 100,0 ml

La fabricación de la composición se describe en lo sucesivo en el presente documento.

45

a. En un recipiente adecuado dotado de un agitador, el compuesto lipófilo y el tensioactivo no iónico se cargan y se mezclan; después una cantidad adecuada de agua caliente para inyección se vierte en la fase oleosa en agitación. La mezcla se mantiene agitada y caliente hasta que se obtiene una micro-emulsión.

50 b. En un segundo depósito, la cantidad restante de agua para inyección se calienta; después, la micro-emulsión preparada en la etapa a) se vierte gota a gota en agitación.

c. El polímero se añade a la micro-emulsión de la etapa b), y la mezcla se mantiene en agitación hasta que se

consigue una disolución completa.

d. Se añade cloruro sódico en agitación hasta que se consigue una disolución completa.

e. El tinte se añade en agitación vigorosa hasta que se consigue una disolución completa.

f. El pH de la mezcla de la etapa e) se mide (especificación: 5,0 - 7,5).

5 g. La mezcla se lleva a un volumen final añadiendo agua para inyección.

h. La composición final se esteriliza esterilizando la filtración gracias al muy pequeño tamaño de las gotas (por debajo de 100 nm) de la micro-emulsión; por lo tanto, se filtra a través de un filtro de 0,22 µm y se envasa mediante un procesamiento aséptico en viales cerrados con tapones de caucho y anillos de aluminio.

10 Ejemplo 10 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,5000
Poloxámero 188	10,0000
Triglicéridos de cadena media	0,0200
PEG-15 hidroxistearato	0,0800
Agua para inyección	c.s. 100,0 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

15 Ejemplo 11 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,5000
Poloxámero 188	10,0000
Aceite de soja	0,2000
Aceite de ricino polioxil-35	3,0000
Agua para inyección	c.s. para 100,0 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

20 Ejemplo 12 - Microemulsión

Componente	% p/v
Azul de metileno	0,001
Cloruro sódico	0,440
Poloxámero 188	10,000
Polioxil-15 Hidroxistearato	0,500
Triglicéridos de cadena media	0,100
WFI	c.s. para 100 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

25 Ejemplo 13 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Azul de metileno	0,0010
Cloruro sódico	0,5000
Poloxámero 188	10,0000
Triglicéridos de cadena media	1,0000
PEG-15 hidroxistearato	4,0000
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

Ejemplo 14 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Carmín de índigo	0,001
Cloruro sódico	0,500
Poloxámero 188	10,000
Polioxil-15 Hidroxiestearato	0,600
Triglicéridos de cadena media	0,100
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

5

Ejemplo 15 - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Azul de metileno	0,001
Cloruro sódico	0,500
Poloxámero 188	10,000
Polioxil-15 Hidroxiestearato	0,500
Triglicéridos de cadena media	0,100
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9.

10

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia) - Microemulsión

Componente	g/100 ml
Cloruro sódico	0,500
Poloxámero 188	10,000
Aceite de ricino Polioxil-35	3,000
Aceite de soja	0,200
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

La composición se obtuvo mediante un proceso similar al descrito en el Ejemplo 9, sin la etapa e).

15

Ejemplo 17 - Caracterización del tamaño de gota de la microemulsión por dispersión de luz dinámica (DLS)

Las micro-emulsiones de aceite en agua de la presente invención son termodinámicamente estables, pueden prepararse espontáneamente, y son transparente.

20

La técnica de dispersión de luz dinámica (DLS) se usó para caracterizar el tamaño de gota de la micro-emulsión.

INSTRUMENTO: Zetasizer Nano[®] ZSP de Malvern Instruments

PREPARACIÓN DE MUESTRA: Ninguna, muestra no diluida

25

MEDICIÓN DE CONFIGURACIÓN:

Tipo de medición: tamaño

Muestra:

30

- Material: Sin ajuste (Las propiedades ópticas del material no son necesarias para la distribución basada en la intensidad)

- Dispersante: agua con viscosidad bruta a 25 °C

- Opciones generales: Usar viscosidad de dispersante como viscosidad de muestra

35

- Temperatura: 25 °C con 60 s de tiempo de equilibrio

- Célula: cubetas desechables DTS0012

MEDICIÓN:

- Ángulo de medición: Retrodispersión 173° (NIBS por defecto)
- Duración de medición: Automática
- Número de medición: al menos 3

5

- *Instrucciones:* ninguna

- *Avanzado:*

- 10
- Extender duración para partículas grandes: No
 - Método de posicionamiento: Buscar posición óptima
 - Selección de atenuación automática: Sí

15 En lo sucesivo en el presente documento, se muestran los análisis DLS de la micro-emulsión del Ejemplo 15. Se retiran dos muestras al final de la etapa a) y d), y después se analizaron usando los parámetros de instrumento que se han indicado anteriormente.

20 En la siguiente tabla A, se indican los resultados del análisis DLS en una muestra de la etapa a). El gráfico pertinente se muestra en la figura 8.

Tabla A

			Tamaño (d.nm):	% de intensidad:	Desv. Est. (d.nm)
Promedio de Z (d.nm)	14,61	Pico 1	15,41	100,0	3,790
Pdl	0,036	Pico 2	0,000	0,0	0,000
Intersección	0,949	Pico 3	0,000	0,0	0,000

25 Los resultados muestran la distribución de partículas monodispersas con un Promedio de Z de aproximadamente 14 nm y un índice de polidispersidad extremadamente bajo.

25

En la siguiente tabla B, se indican los resultados del análisis DLS en una muestra de la etapa d). El gráfico pertinente se muestra en la figura 9.

Tabla B

			Tamaño (d.nm):	% de intensidad:	Desv. Est. (d.nm)
Promedio de Z (d.nm)	14,16	Pico 1	18,25	100,0	5,764
Pdl	0,269	Pico 2	0,000	0,0	0,000
Intersección	0,960	Pico 3	0,000	0,0	0,000

30

El gráfico muestra una distribución única de partículas con un Promedio de Z de aproximadamente 14 nm y un bajo índice de polidispersidad. Las mediciones son reproducibles con una buena intersección de la función de correlación (0,960).

35 En la siguiente tabla C, se indica una comparación entre los resultados obtenidos en la etapa a) y la etapa d). El gráfico pertinente se muestra en la figura 10.

Tabla C

Muestra	Prom. Z (nm)	Pdl
Muestra de la etapa a)	14,39	0,24
Muestra de la etapa d)	14,43	0,27

40 A partir de la superposición de las distribuciones del tamaño de partícula y los datos bidimensionales, las dos muestras son iguales: las pequeñas diferencias entre ellos no son significativas y pueden atribuirse a la variabilidad experimental. Por lo tanto, las dos muestras son iguales tanto en cuanto a distribución como al promedio de Z.

45 En la siguiente tabla D, se indican los resultados del análisis DLS en una muestra de la etapa e). El gráfico pertinente se muestra en la figura 11.

Tabla D

			Tamaño (d.nm):	% de intensidad:	Desv. Est. (d.nm)
Promedio de Z (d.nm)	28,02	Pico 1	44,82	100,0	22,21
Pdl	0,303	Pico 2	0,000	0,0	0,000
Intersección	0,147	Pico 3	0,000	0,0	0,000

El gráfico muestra una única distribución de partículas con un Promedio de Z de aproximadamente 28 nm.

- 5 Los análisis DLS de la micro-emulsión en una muestra de la etapa e) de los Ejemplos 11-13 y 14 se indican en la siguiente tabla E:

Tabla E

NÚMERO DE EJEMPLO	Promedio de Z (d.nm)	Pdl
11	9,61	0,20
13	15,15	0,11
14	27,51	0,223

- 10 Los análisis DLS de la micro-emulsión en una muestra de la etapa a), d) del Ejemplo 12 se indican en la siguiente tabla F.

Tabla F

NÚMERO DE EJEMPLO	Promedio de Z (d.nm)	Pdl
12 después de la etapa a)	13,98	0,159
12 después de la etapa d)	16,68	0,305

15 Ejemplo 18 - Citotoxicidad

La composición de acuerdo con el Ejemplo 15 se sometió a un estudio de citotoxicidad *in vitro* sobre fibroblastos de mamífero ATCC BalbC 3T3, de acuerdo con la Norma ISO 10993-5.

- 20 Después de 24 horas de prueba, se obtuvieron los siguientes resultados:

La reducción de la vitalidad de las células en el pocillo de la composición del ejemplo 15 fue del 14,68 %, y se determinó que la composición no era citotóxica.

25 Ejemplo 19 - Citotoxicidad

La composición de acuerdo con el Ejemplo 10 se sometió a un estudio de citotoxicidad *in vitro* sobre fibroblastos de mamífero ATCC BalbC 3T3, de acuerdo con la Norma ISO 10993-5.

- 30 Después de 24 horas de prueba, se obtuvieron los siguientes resultados:

La reducción de la vitalidad de las células en el pocillo de la composición del ejemplo 10 fue del 6,22 %, y se determinó que la composición no era citotóxica.

35 Ejemplo 20 - Pruebas en estómagos porcinos *ex vivo*

Durante el desarrollo de productos, la capacidad de formación de cojín de las diferentes formulaciones prototipo se ha evaluado usando varias pruebas en estómagos porcinos *ex vivo*. El estómago porcino se seleccionó como sistema de prueba porque es un modelo ampliamente aceptado de la mucosa gastrointestinal humana. Además, en la bibliografía científica muchos trabajos publicados sobre los agentes de inyección de la submucosa describen el uso de este modelo para evaluar el rendimiento de los diferentes agentes en cuanto a altura y duración del cojín submucoso.

- 40 La eficacia de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se evaluó en la prueba *ex vivo*, en cuanto a altura y duración del cojín submucoso tras la inyección de un volumen adecuado.

En lo sucesivo en el presente documento se indica una breve descripción del método.

Materiales

- Estómago porcino congelado
- 5 - Soporte de Plexiglass.
- Jeringa Luer-Lock de 10 ml
- Aguja de inyección endoscópica estándar

Método

10

El estómago porcino congelado se descongela y después se mantiene a 37 °C en una manta térmica. El estómago se corta usando un bisturí quirúrgico, y la mucosa interna se limpia usando toallas de papel. Se corta una porción cuadrada de 10 cm x 10 cm del estómago y se coloca en el soporte de Plexiglas. Un volumen adecuado de la composición farmacéutica se inyecta a través de la aguja de inyección endoscópica en la capa submucosa del espécimen cuadrado resecado del estómago porcino. Cuando la formación del cojín submucoso se completa, la

15

aguja se retira del espécimen. La altura y el tiempo de permanencia del cojín submucoso obtenido se evalúa por inspección visual. El cojín se controla cada 15 minutos hasta una hora.

Resultados

20

Como se representa en la figura 12, el cojín submucoso creado después de la inyección de una cantidad adecuada de la composición del ejemplo 11 pasó de una altura de 1,6 cm a 1,4 cm, perdiendo de esta manera únicamente 0,2 cm durante 1 hora desde la inyección.

25 Los resultados para las composiciones de los ejemplos 9, 11 y 13 se indican en la siguiente tabla G:

Tabla G

EJEMPLO NÚMERO	ALTURA A T 0'	ALTURA A T 60'
11 (véase la figura 12)	1,6 cm	1,4 cm
9	1,1 cm	1,1 cm
13	1,2 cm	1,1 cm

Ejemplo 21 - Prueba preliminar en cerdo miniatura *in vivo*

30

Se realizó una prueba de tolerancia preliminar en un cerdo miniatura en la composición de acuerdo con el Ejemplo 5.

Propósito

35 El propósito del estudio era investigar la tolerancia del producto en un cerdo miniatura después de la administración de la submucosa gástrica.

Métodos

40 Se usó para este estudio un cerdo miniatura macho Göttingen, que tenía un peso de aproximadamente 20 kg y una edad de aproximadamente 10 meses. El procedimiento endoscópico se realizó con el uso de un sistema de endoscopios de vídeo electrónicos Fujinon EVE200 y endoscopios de vídeo electrónicos del tracto gastrointestinal superior EG-201FP. El agente de inyección submucosa se administró por medio del endoscopio usando una aguja de inyección endoscópica. El animal se anestesió antes de cada procedimiento endoscópico. El elemento de prueba

45 se administró (aproximadamente 5 ml) por inyección endoscópica submucosa, usando una aguja de inyección endoscópica (aguja de inyección Medwork®, 230 cm x 2,3 mm, diámetro de aguja 0,7 mm, Ref. N. INJ1-A1-07-5-23-230). Al animal se le dosificó una vez por inyección submucosa en aproximadamente 55 segundos seguido de observación durante 24 horas. Después de la administración, la mucosa del sitio de inyección y la mucosa no tratada circundante se examinaron continuamente durante 25 minutos, durante lo cual el artículo de prueba causó una

50 distensión adecuada con un desprendimiento entre la capa mucosa y submucosa. Este desprendimiento fue aún persistente 25 minutos después de la inyección; se realizaron exámenes adicionales en 60 minutos y en 24 horas.

La observación total posterior del sitio de inyección en aproximadamente 60 minutos después de la inyección, mostró la persistencia de hinchamientos evidentes.

55

En un periodo de observación de 24 horas, ya no hubo hinchamientos gástricos de la mucosa presentes y la mucosa gástrica no mostró ningún cambio macroscópico bruto relacionado con el artículo de prueba.

Las figuras 13, 14 y 15 muestran la administración del artículo de prueba, el cojín submucoso, y el aspecto del sitio de inyección 24 horas después de la administración.

Ejemplo 22 - Reología

La variación de la viscosidad en función de la temperatura se midió en la composición del ejemplo 16 usando un reómetro rotatorio, Kinexus pro +.

El Kinexus pro + es un reómetro rotatorio que aplica una deformación de corte controlada a la muestra, y normalmente se usa para evaluar y estudiar la caracterización reológica (viscosidad) de las composiciones, como emulsiones o microemulsiones.

15

Para proceder con la medición, la composición del ejemplo 16 se equipó con una placa como CP60-2^o a una tensión de corte y constante controlada, 0,5 Pa; el intervalo de temperatura se ajustó entre 25 °C y 50 °C.

Como se indicó en el gráfico de la figura 16, la viscosidad reológica frente a la temperatura demuestra que la viscosidad de la composición disminuye con el aumento de la temperatura.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión, que está en fase líquida hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C *in vitro*, que comprende:
- 5
- a) una fase acuosa;
 - b) una fase oleosa;
 - c) al menos un tensioactivo no iónico;
 - d) al menos un poloxámero en una cantidad entre el 5 % y el 12 % en peso, con respecto al peso de la composición;
 - 10 e) opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;
 - f) al menos un tinte seleccionado entre una solución de Lugol, azul de metileno, azul de toluidina, cristal violeta, carmín de índigo, rojo congo y rojo fenol.
2. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición es en una emulsión o microemulsión de aceite en agua.
- 15
3. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición tiene una viscosidad por debajo de aproximadamente 0,15 Pa·s (150 cP), preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,1 Pa·s (100 cP), más preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,05 Pa·s (50 cP), mucho más preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,02 Pa·s (20 cP).
- 20
4. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha viscosidad se mide a aproximadamente 25 °C, a aproximadamente 30 °C y/o a aproximadamente 37 °C.
- 25
5. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho al menos un poloxámero está en una cantidad entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 11 % en peso, con respecto al peso de la composición.
- 30
6. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho al menos un poloxámero está en una cantidad de aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en peso, con respecto al peso de la composición.
- 35
7. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho al menos un poloxámero se selecciona entre el poloxámero 124, el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 338, y el poloxámero 407.
8. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho al menos un poloxámero es el poloxámero 188.
- 40
9. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 8, donde el poloxámero 188 está en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso con respecto al peso de la composición.
- 45
10. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha fase oleosa comprende al menos un compuesto lipófilo.
- 50
11. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho al menos un compuesto lipófilo se selecciona entre aceites naturales, tales como aceite de almendra, aceite de colza, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja; ésteres de ácidos grasos, tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de etilo; alcoholes grasos, tales como alcohol miristílico, alcohol oleico; ácidos grasos, tales como ácido miristílico, ácido oleílo, ácido palmítico, triglicéridos, tales como triglicéridos de cadena larga y/o media;
- 55
12. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho al menos un compuesto lipófilo son triglicéridos de cadena media.

13. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho tensioactivo no iónico se selecciona entre polisorbato 80 y PEG-15 hidroxiestearato.
14. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente al menos un co-tensioactivo.
15. La composición farmacéutica en forma de emulsión o microemulsión de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho al menos un co-tensioactivo se selecciona entre propilenglicol, glicerol y oleato sódico.

FIGURA 1



FIGURA 2

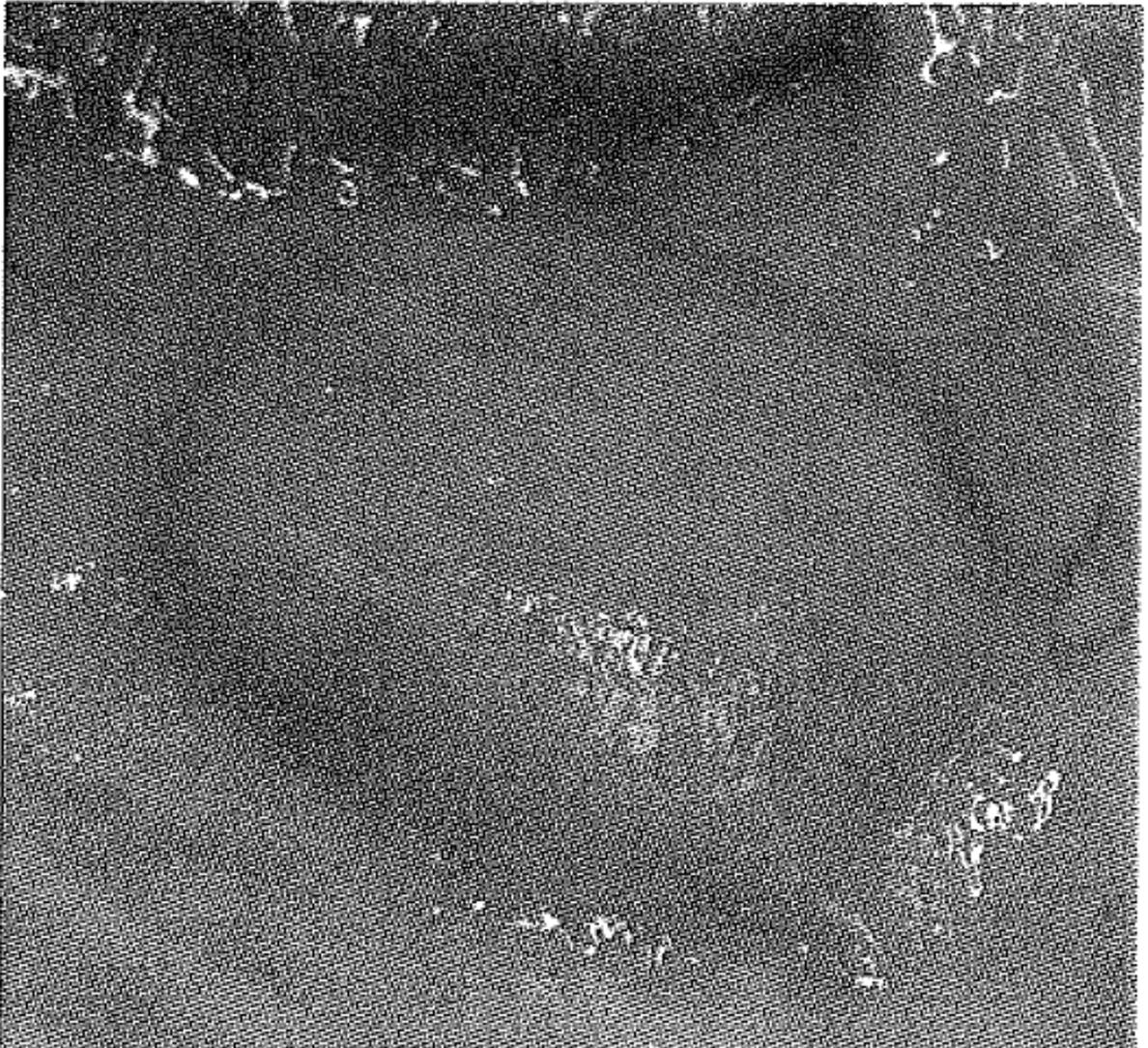


FIGURA 3

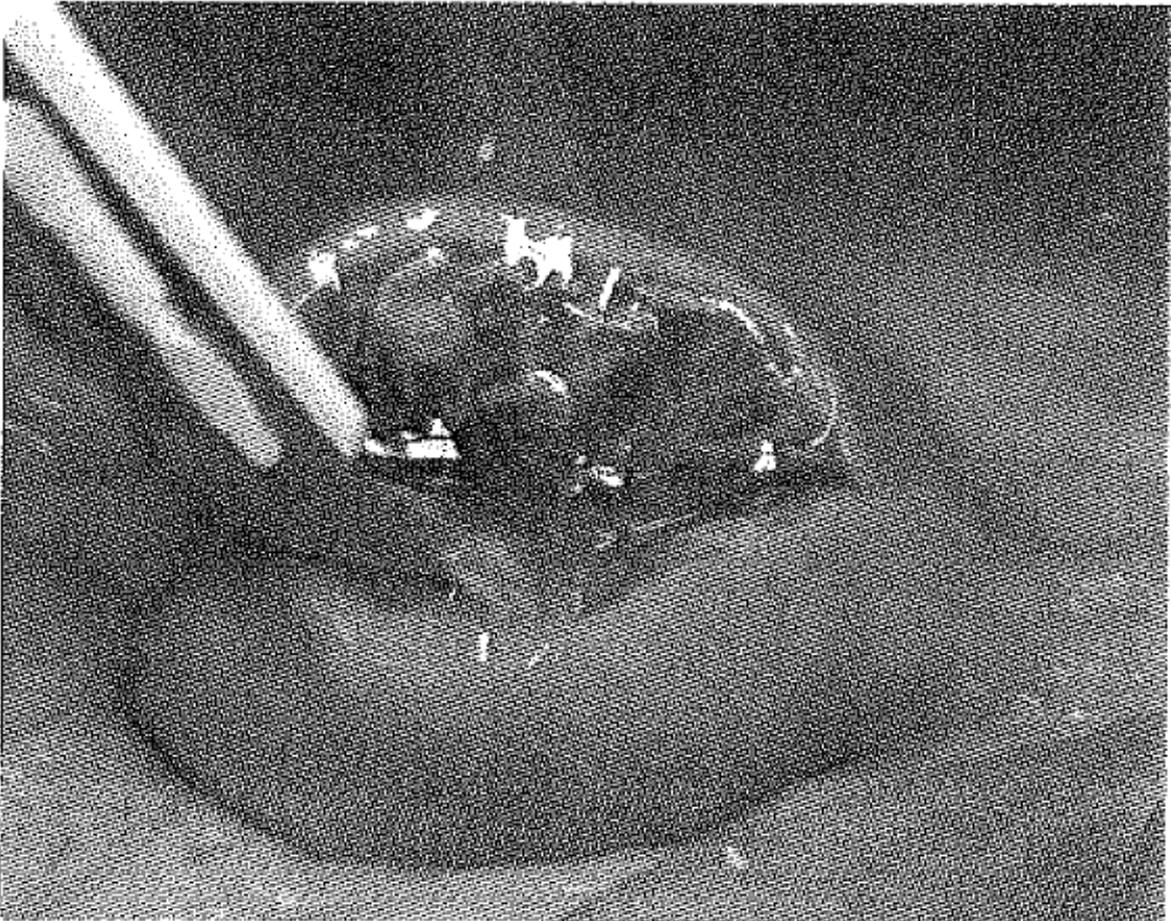


FIGURA 4

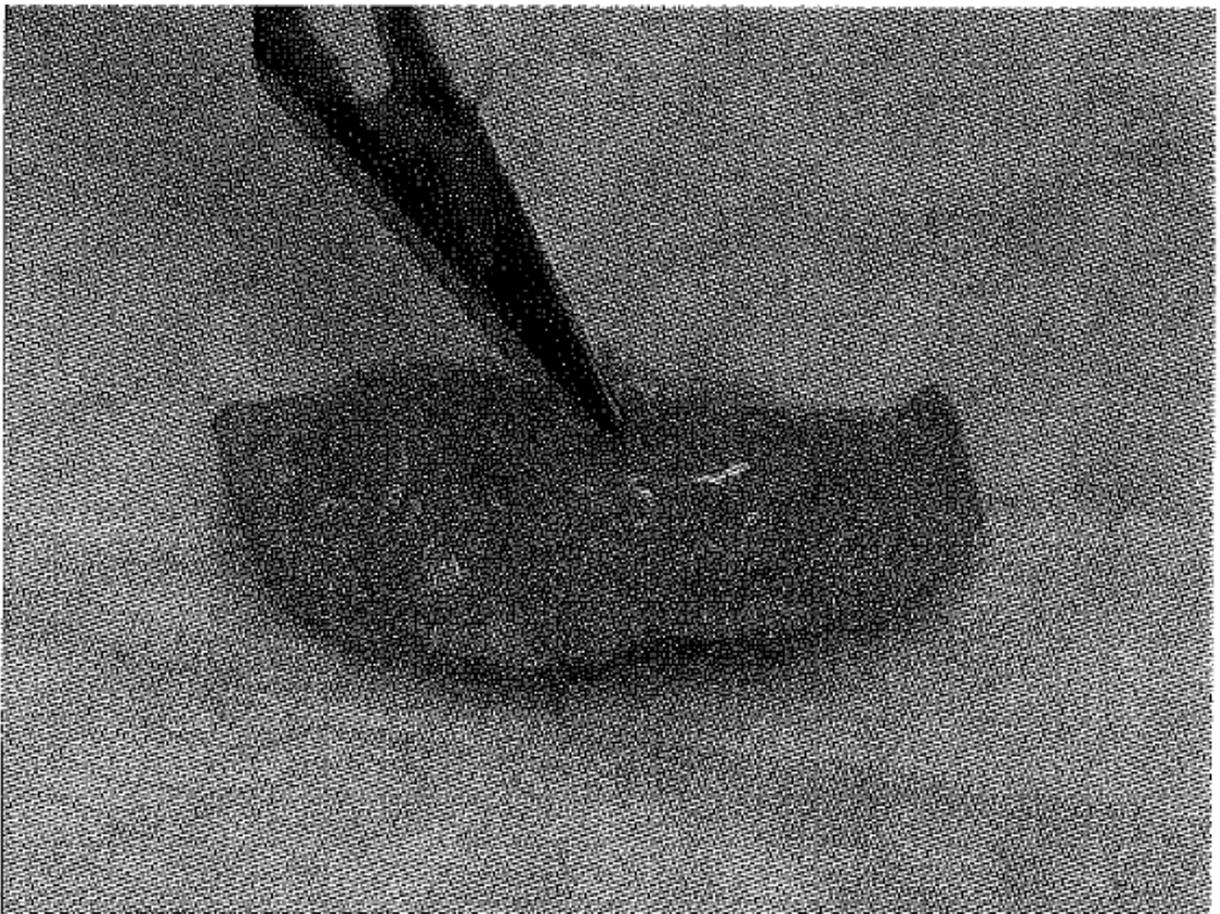


FIGURA 5

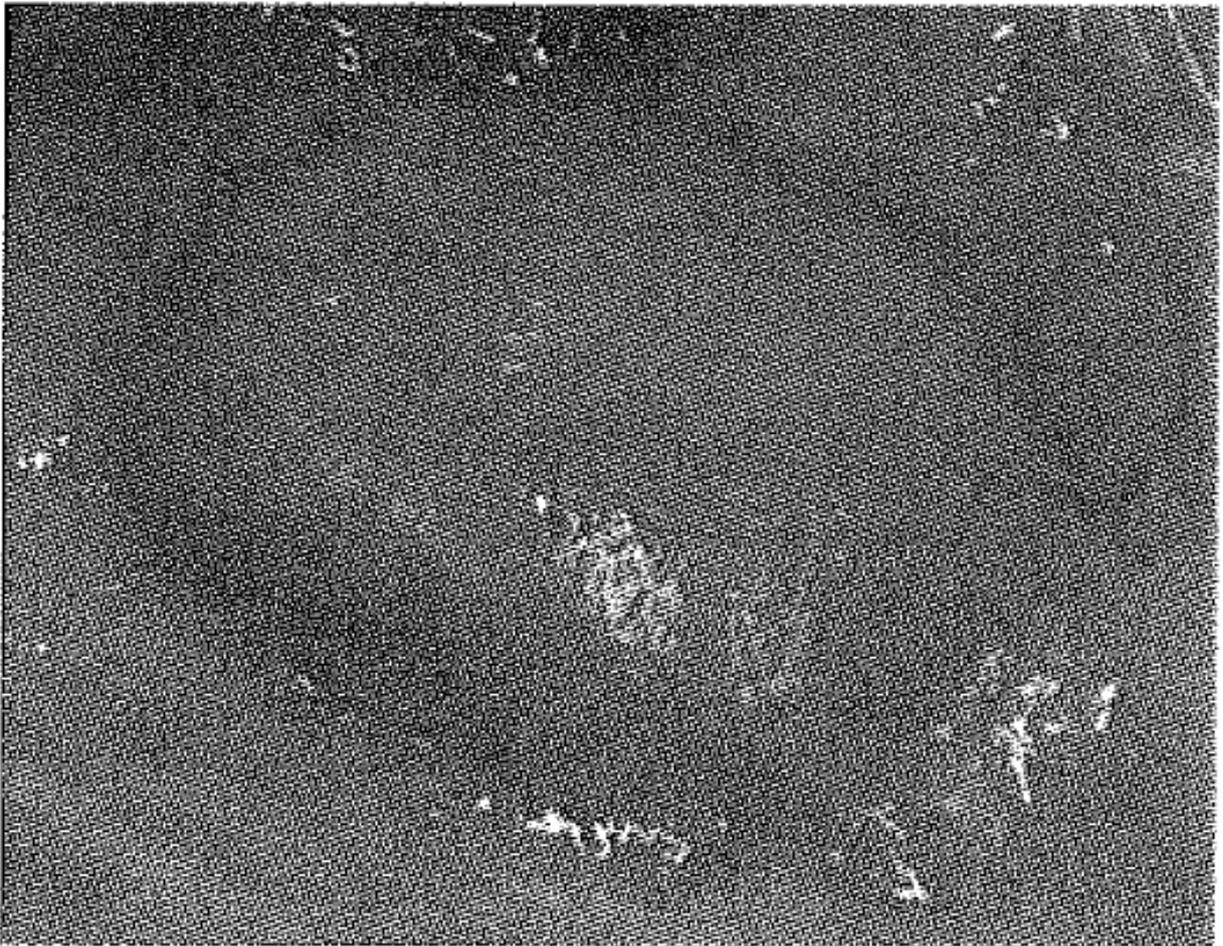


FIGURA 6

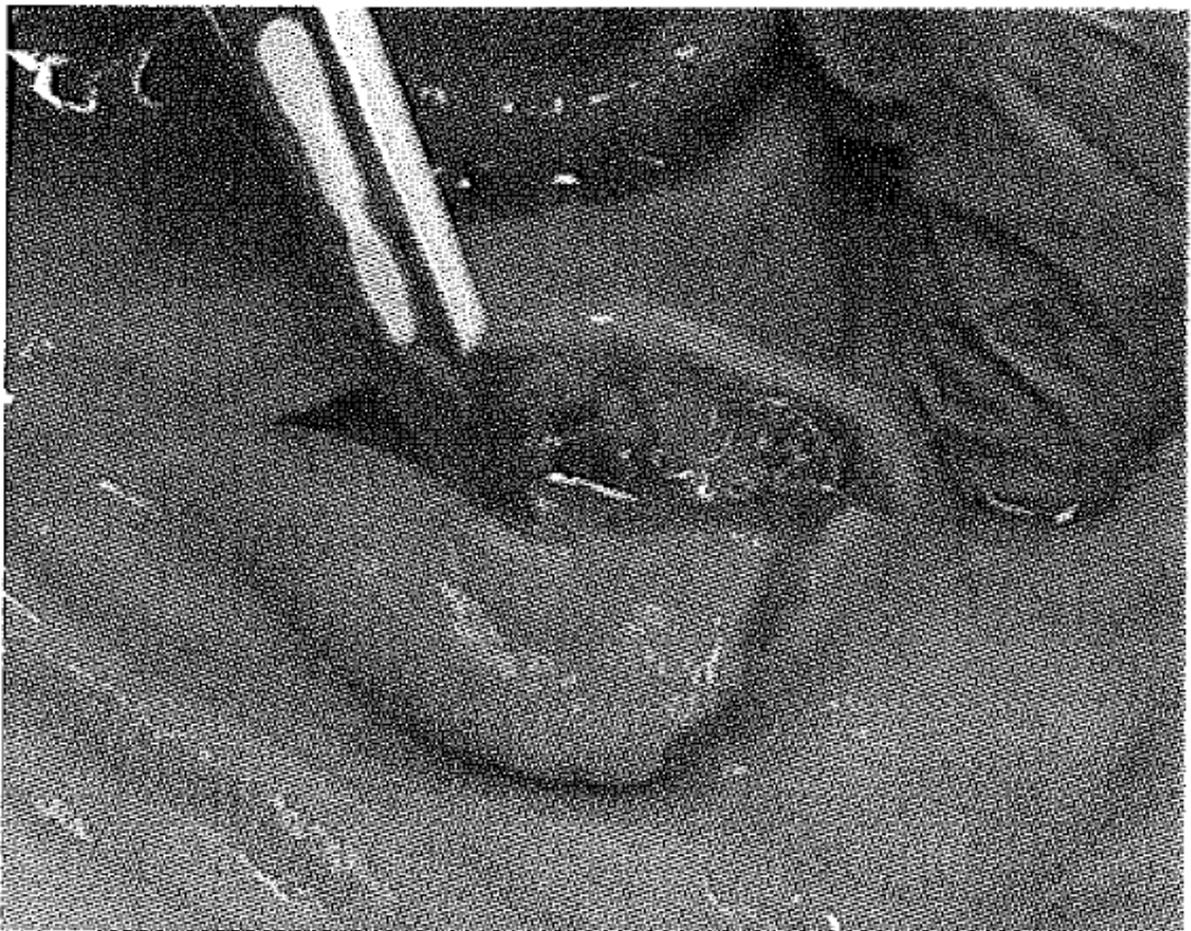


FIGURA 7



FIGURA 8

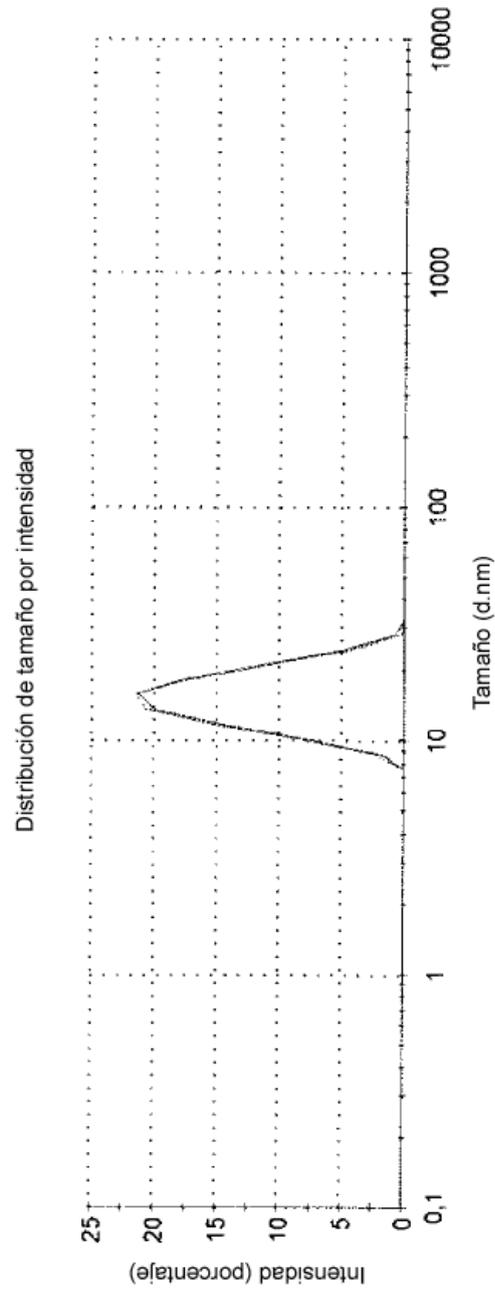


FIGURA 9

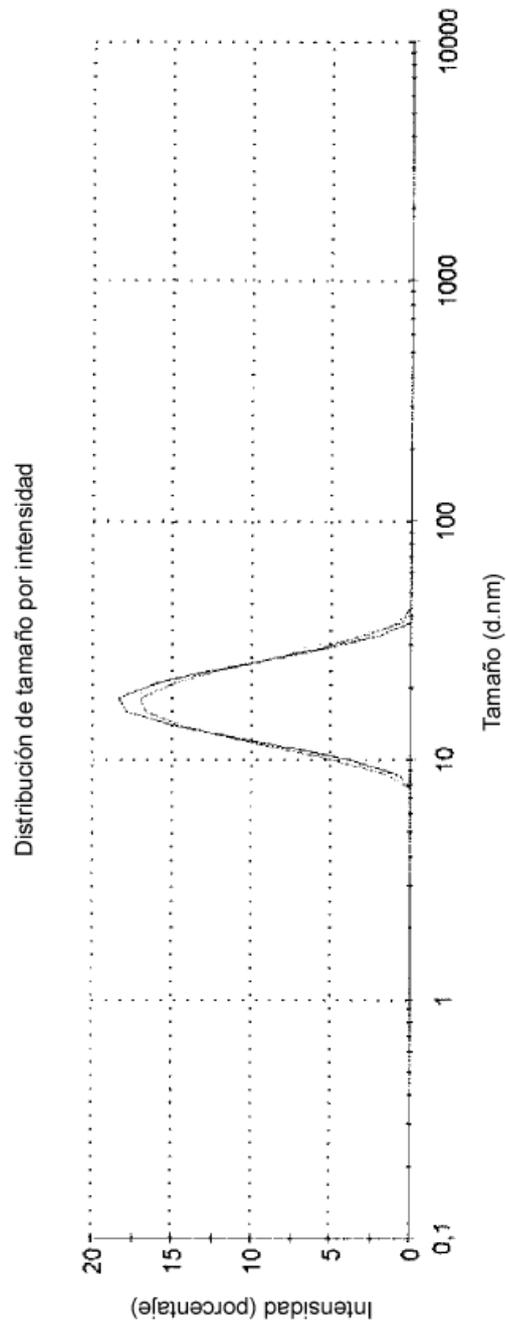


FIGURA 10

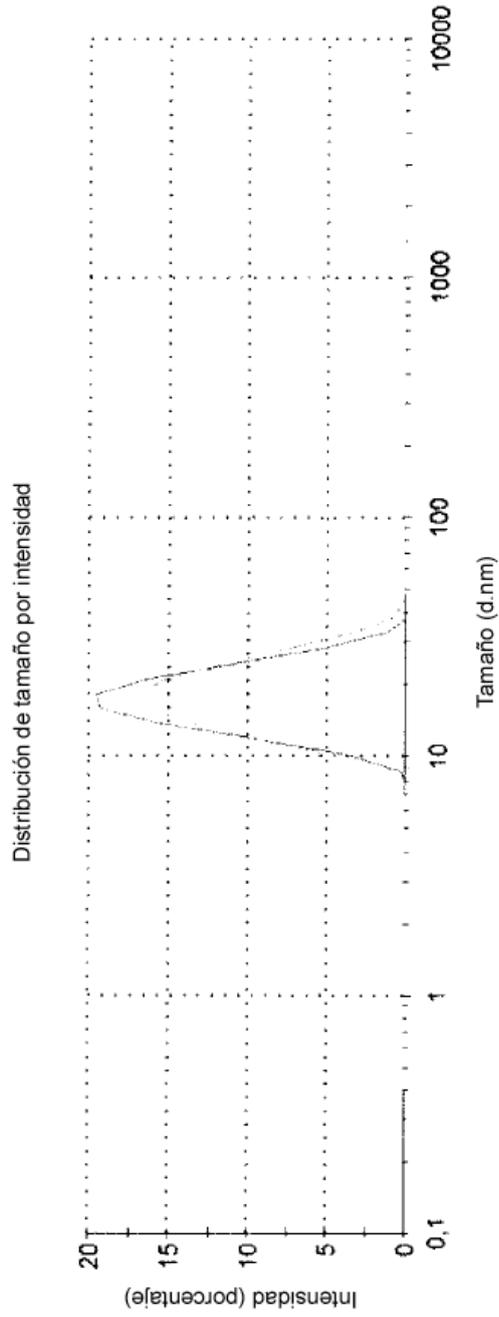


FIGURA 11

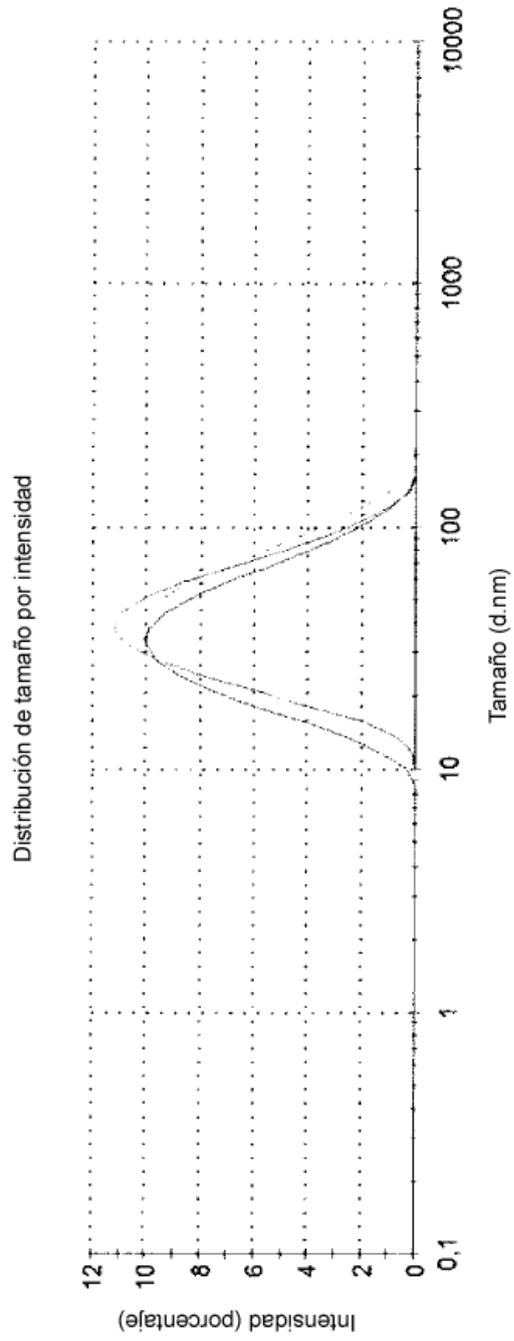


FIGURA 12

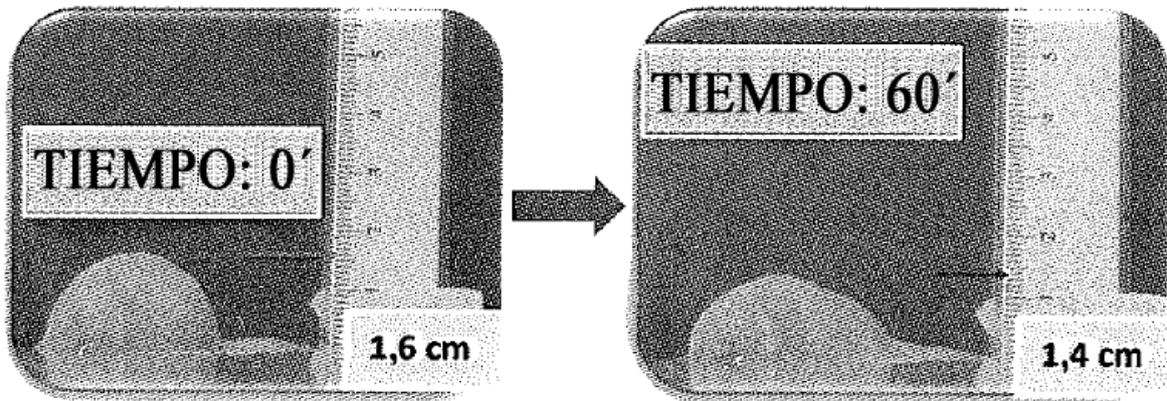


FIGURA 13



FIGURA 14

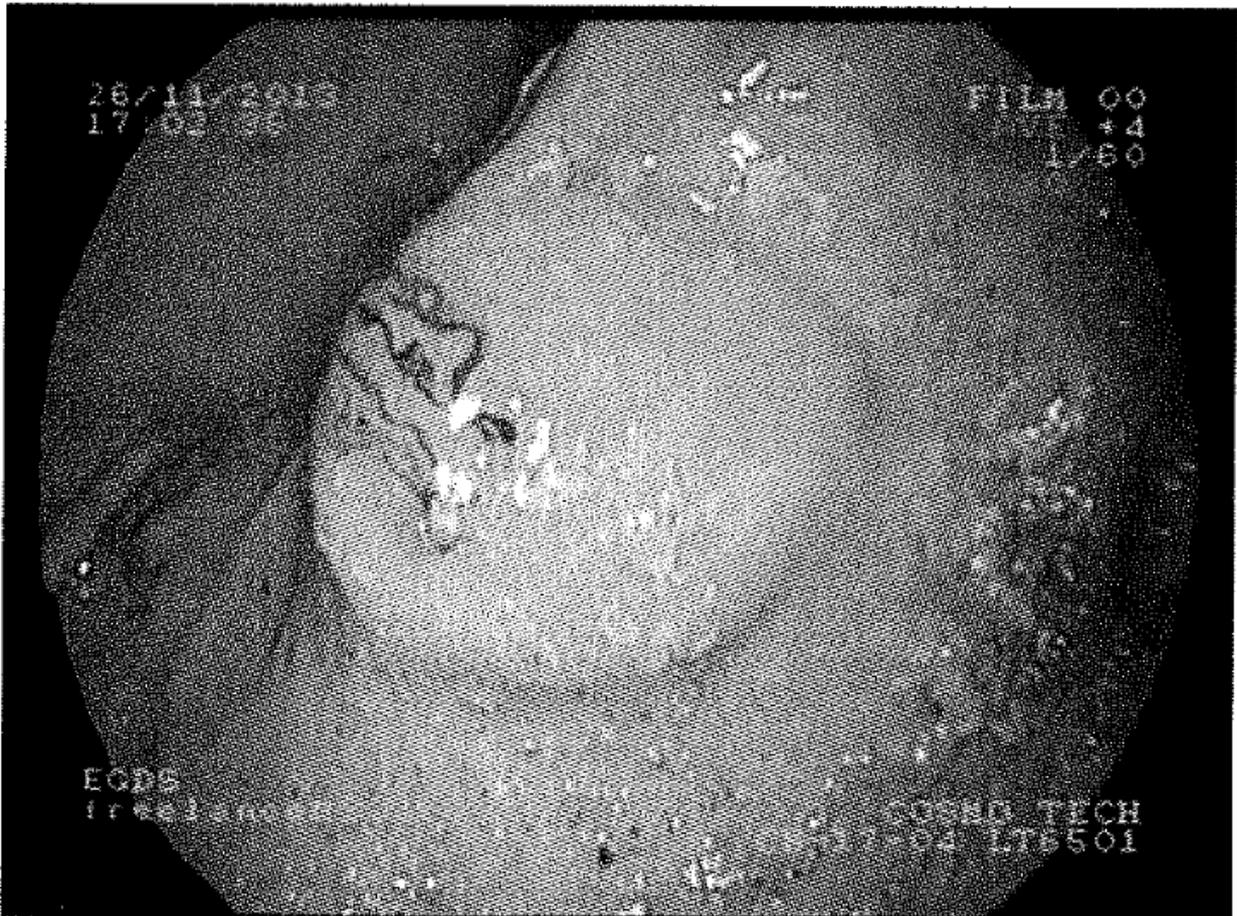


FIGURA 15



FIGURA 16

